Aus dem Gustav-Embden-Zentrum der Biologischen Chemie
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main

ZUR FRAGE EINER WECHSELWIRKUNG ZWISCHEN ÄTHANOL UND ESSENTIELLEN AMINOSÄUREN, INSBESONDERE TRYPTOPHAN, SOWIE EIN BEITRAG ZUR PATHOPHYSIOLOGIE UND THERAPIE DES ALKOHOLENTZUGSDELIRS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

RICHARD STRAUBE
aus Simmern/Hunsrück

Frankfurt am Main, ~~1982~~ 1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538112_0001

Aus dem Gustav-Embden-Zentrum der Biologischen Chemie
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main

ZUR FRAGE EINER WECHSELWIRKUNG ZWISCHEN ÄTHANOL UND ESSENTIELLEN AMINOSÄUREN, INSBESONDERE TRYPTOPHAN, SOWIE EIN BEITRAG ZUR PATHOPHYSIOLOGIE UND THERAPIE DES ALKOHOLENTZUGSDELIRS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Richard Straube
aus Simmern/Hunsrück

Frankfurt am Main, 1982

Dekan: Prof.Dr. H.-J. Müller

Referent: Prof.Dr. H. Förster

Korreferent: Prof.Dr. H. Hauk

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.1983

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Förster danke ich für die Überlassung des Themas, das ich mit Hilfe seiner Anregungen frei gestalten konnte.

Frau I. Hoos, leitende MTA, danke ich für die Einarbeitung in die Analytik, ebenso Herrn Oberarzt Dr. med. Schneider für die Einarbeitung in die Morphometrie, mit deren Hilfe der pathologisch-anatomische Teil der Arbeit zustande kam.

Herrn Chefarzt Dr. med. W. Straube sei für die Möglichkeit der klinischen Prüfung des auf tierexperimentellen Grundlagen erarbeiteten Therapieschemas für das Alkoholentzugsdelir gedankt.

A b s t r a c t

STRAUBE, RICHARD:

ZUR FRAGE EINER WECHSELWIRKUNG ZWISCHEN ÄTHANOL UND ESSENTIELLEN AMINOSÄUREN, INSBESONDERE TRYPTOPHAN, SOWIE EIN BEITRAG ZUR PATHOPHYSIOLOGIE UND THERAPIE DES ALKOHOLENTZUGSDELIRS.

Bei Ratten wurden 72stündige Mischinfusionen aus Äthanol(0,46g/kg/h) und Tryptophan(0,0323g/kg/h) oder essentieller Aminosäuren(EAS)(0,2325g/kg/h) oder Nicotinamid(0,193g/kg/h) oder Fructose(0,0284g/kg/h bzw. 1,385g/kg/h) auf den Verlauf der Blutalkoholspiegel hin geprüft. Der Zusatz von EAS, Tryptophan und hochdosierter Fructose bewirkten eine Absenkung, Nicotinamid und niedrig dosierte Fructose keine Veränderungen der Blutalkoholspiegel im Verlauf von 72 Stunden. Im Protein- und Aminosäurenstoffwechsel zeigte der Zusatz von Nicotinamid und Fructose zu Äthanol die stärksten Veränderungen.

Verlaufsstudien im Protein-, Aminosäuren- und Lipidstoffwechsel unter dem Einfluß einer 72stündigen Äthanolinfusion(0,46g/kg/h) erlaubten einen Einblick in die Stoffwechselveränderungen bei chronischer Äthanolbelastung, was als Modell für den süchtigen fehl-und mangelernährten Trinker dienen sollte.

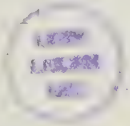
Pathologisch-anatomische Analysen bei den Infusionsversuchen ergaben einen algebraischen Zusammenhang zwischen morphometrisch gemessenen Verfettungsgrad und biochemisch ermittelten Triglyceridgehalt der Rattenleber. Der als "Verfettungsindex" bezeichnete Maßstab wies bei Zusatz von Tryptophan und EAS zu Äthanol die günstigsten Werte auf. Elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigten bei diesen Versuchen eine Protektion des Zellkernes und der Mitochondrien.

Humanversuche mit EAS und 1%iger Tryptophan-Lösung ergaben eine günstige Beeinflussung des gestörten Aminosäurenhaushaltes bei Trinkern im Akutentzug. Die Analyse des Aminosäurenspektrums von 26 Trinkern im Akutentzug ergab, daß 2/3 der Aminosäuren signifikant erhöht oder erniedrigt waren. Dieser Befund könnte ein Faktor in der Pathogenese des Entzugsdelirs sein.

Die klinische Beobachtung der mit EAS bzw. Tryptophan behandelten Trinker im Akutentzug zeigte eine günstige Beeinflussung der Entzugssymptomatik.

Hauptthese zur Pathogenese des Entzugsdelirs ist ein nachweislicher Tryptophan- und Magnesiummangel, sowie mögliche Reboundeffekte der Schlüsselenzyme im Tryptophan/Serotoninhaushalt des ZNS und der Leber. Die praktische Anwendung der Überlegungen wurde anhand eines therapeutischen Schemas basierend auf EAS und Magnesiumascorbat dargelegt, wodurch auf Clomethiazol und Psychopharmaka in der Therapie des Entzugsdelirs verzichtet werden konnte.

Das Entzugsdelir wurde als Problem der Stoffwechsel-und Ernährungspyhsiologie aufgefaßt; die Therapie als Bestandteil des Behandlungskonzeptes der Inneren Medizin gesehen.



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Inhalt		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Alkoholismus - Definition - medizinische und soziale Problematik	1
1.2.	Möglichkeiten der Wechselwirkung zwischen dem Eiweiß- und Aminosäurenstoffwechsel und Äthanol in der Leber und im Zentralnervensystem	6
1.3.	Alkoholentzugssyndrom - biochemische Befunde - Problematik der Therapie	12
1.4.	Zielsetzungen der Arbeit	18
2.	Material und Methoden	19
2.1.	Tierversuche	19
2.2.	Humanversuche	20
2.3.	Präparative Verfahren	23
2.4.	Analytische Methoden	24
2.5.	Statistik	33
3.	Ergebnisse	34
3.1.	Ergebnisse der 72 Stunden-Dauerinfusionsversuche mit Infusionsgemischen aus Äthanol (12,5%), essentiellen Aminosäuren, Tryptophan, Nicotinamid und Fructose	34
3.2.	Ergebnisse der Infusionsversuche mit 48-Stunden-Dauerinfusion einer 12,5igen Äthanol-Lösung und anschließender 24stündiger Infusion von Tryptophan, Gemisch aus essentiellen Aminosäuren und Ringerlösung	37
3.3.	Ergebnisse der Stoffwechselparameter in Serum und Leber für die Infusionsversuche der 1. und 2.Versuchsgruppe	39
3.4.	Ergebnisse der Beeinflussung der Serum-Aminosäuren durch die Infusionsversuche der 1. und 2.Versuchsgruppe	40
3.5.	Ergebnisse der Veränderungen von Stoffwechselparametern unter einer 72 Stunden-Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung	45

3.6. Ergebnisse der Veränderungen der Serumaminosäuren unter einer 72 Stunden-Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung 46

3.7. Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Analysen 49

3.7.1. Fragestellungen 49

3.7.2. Ergebnisse 50

3.7.3. Elektronenmikroskopische Aufnahmen zu den einzelnen Infusionsversuchen 53

3.8. Ergebnisse der Humanversuche 63

3.8.1. Ergebnisse einer offenen kontrollierten Studie mit einer Infusionslösung aus essentiellen Aminosäuren bei Alkoholkranken im körperlichen Akutentzug 63

3.8.2. Ergebnisse einer Pilotstudie mit einer 1%igen Tryptophan-Lösung als 96-Stunden Dauerinfusion (Dosis: 0,0089g/kg/h) bei Alkoholikern im Akutentzug 69

3.8.3. Aminosäurenspektrum von Alkoholikern im körperlichen Akutentzug 72

3.8.4. Klinische Symptomatik des Alkoholentzugsdelirs unter der Behandlung mit EAS bzw. 1%iger Tryptophan-Lösung 75

3.8.5. Entwicklung eines Infusionsschemas auf der Basis der EAS-Infusionslösung zur Therapie des Alkoholentzugsdelirs 76

4. Diskussion der Ergebnisse 79

4.1. Diskussion der Ergebnisse der 72-Stunden-Dauerinfusionsversuche mit Infusionsgemischen aus Äthanol, essentiellen Aminosäuren, Tryptophan, Nicotinamid und Fructose 79

4.2. Diskussion der Ergebnisse der Beeinflussung des Stoffwechsels mittels einer 72-Stunden-Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung 96

4.3. Diskussion der Ergebnisse der pathologischen Anatomie 99

4.4. Diskussion der Ergebnisse der Humanversuche 101

4.5. Zur Deutung der Pathobiochemie und Pathophysiologie des Alkoholentzugsdelirs 104

5. Zusammenfassung der Arbeit 114

6. Abbildung 2 - 78 117 - 193

7. Tabelle 1 - 19 194 - 233

8. Tafel 1 - 10 234 - 244

9. Literatur 245 - 258

Lebenslauf

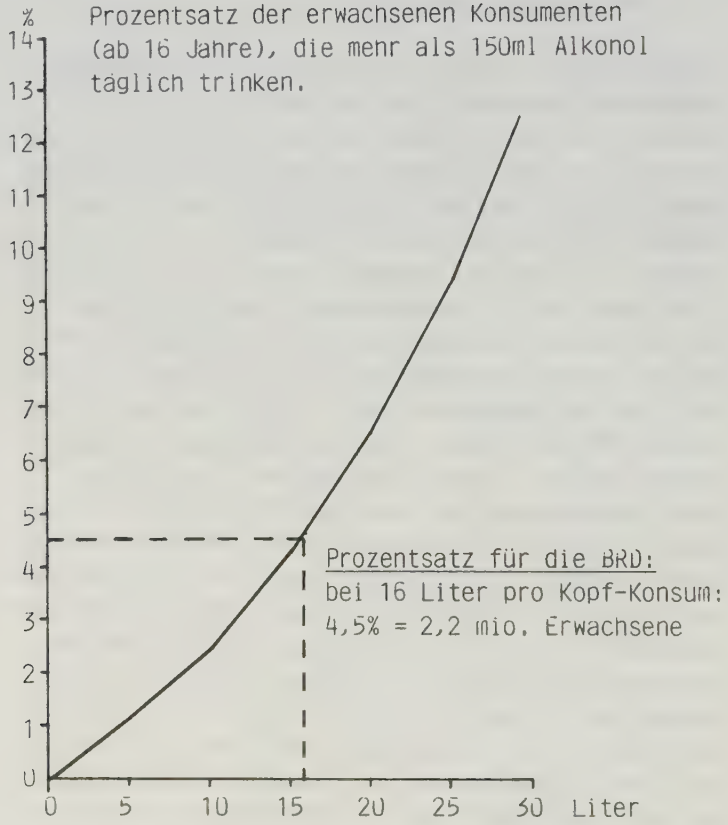
Ehrenwörtliche Erklärung

1. Einleitung

1.1. Alkoholismus - Definition - medizinische und soziale Problematik

Alkohol ist in unserer Gesellschaft das bedeutendste Suchtmittel geworden. Lag der Pro-Kopf-Konsum 1955 noch bei 5,2 Liter reinen Alkohols (Treml,1975), so beläuft sich nach Angaben der Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (DHS) (1981) der Pro-Kopf-Konsum, d.h. vom Baby bis zum Greis, für das Jahr 1980 auf 12,67 Liter reinen Alkohols, d.h. pro Monat 3,06 Liter bzw. 30 Gramm reiner Alkohol pro Tag. Für alkoholische Getränke gab der Bundesbürger 1980 635,66 DM aus; insgesamt 39,125 Milliarden DM. Diese Zahl ist dem Sozialetat bzw. Wehretat des Bundeshaushaltes 1980 äquivalent. DeLint und Schmidt (1971) konnten zeigen, daß mit steigendem Alkoholkonsum einer Gesellschaft die Zahl derjenigen Trinker, die mehr als 150ml Alkohol konsumieren, überproportinal zunimmt (Abb.1). Für die BRD heißt dies zur Zeit, daß bei 12,67 Liter Pro-Kopf-Verbrauch bzw. 16 Liter pro Erwachsenen über 16 Jahre 4,5% = 2,2 Millionen Bundesbürger mehr als 150 ml Alkohol täglich zu sich nehmen! Der allgemeine starke Konsum bleibt nicht ohne Folgen: zur Zeit leben in der BRD ca. 1,8 Millionen Alkoholkranke. Die Geschlechtsverteilung der Alkoholkranken liegt mit 70% Männer : 30% Frauen noch zugunsten der Männer, jedoch steigt der Anteil der alkoholkranken Frauen stetig. Der Anteil der alkoholkranken Jugendlichen und jugendlichen Erwachsenen liegt bei 10% und hat steigende Tendenz (DHS,1981). Als "Alkoholkranke" bezeichnet die World Health Organisation (WHO) in ihrer Definition solche Menschen, "deren Abhängigkeit von Alkohol einen solchen Grad erreicht hat, daß sie deutliche geistige Störungen oder Konflikte in ihrer körperlichen und geistigen Gesundheit, ihren mitmenschlichen Beziehungen, ihren

Abb. 1



Modifizierte Darstellung nach deLint,J. und Schmidt,W.:
The Epidemiologiy of Alcoholism; in Biological Basis of Alcoholism (Editors: Israel,Y. ; Mardones,J.)
p. 423 - 442, 1971 Wiley Interscience, New York - Toronto

sozialen und wirtschaftlichen Funktionen aufweisen."
Die WHO unterscheidet dabei folgende Trinkertypen:
Typ I : Unregelmäßiger, übermäßiger symptomatischer Trinker
Typ II : Gewohnheitstrinker
Typ III : Alkoholsüchtiger
Hierbei sind Typ II und Typ III die eigentlichen Alkoholkranken im Sinne der WHO-Definition.
Die bekannteste Einteilung von Trinkertypen gab Jellinek (1960) an, die eine Einteilung in bestimmte Verlaufsformen der Alkoholkrankheit darstellt:

Alpha-Trinker: Problemtrinker. Typisch ist übermäßiges und situativ unangemessenes Trinken. Es besteht psychische Abhängigkeit vom Alkohol.

Beta-Trinker: Gewohnheitstrinker. Physische und psychische Abhängigkeit fehlt. Toxische Organschäden sind vorhanden; ebenso Fehlernährung.

Gamma-Trinker: Physische und psychische Abhängigkeit vom Alkohol; Kontrollverlust über das Ausmaß des Alkoholkonsums; Verlust der Krankheitseinsicht; Entzugsdelir bei Trinkpausen.

Delta-Trinker: Gewohnheitstrinker. Physische Abhängigkeit vom Alkohol mit Toleranzerhöhung; Entzugsdelir bei Trinkpausen; Verlust der Krankheitseinsicht; Unfähigkeit abstinent zu bleiben. Im Gegensatz zum Gamma-Trinker kann der Delta-Trinker die Menge des konsumierten Alkohols kontrollieren.

Epsilon-Trinker: Periodisch auftretende Trinkexcesse mit passagerem Kontrollverlust. Es besteht eine Beziehung zu endogenen, konstitutionell bedingten Verstimmungszuständen.

Die Ursache für die hohe Zahl von Alkoholkranken in der BRD liegt in einer ungenügenden Aufklärung der Bevölkerung und in einer Vernachlässigung des Alkoholproblems in unseren bildungspolitischen und gesundheitspolitischen Konzepten, sowie in der hemmungslosen Vermarktung und raffiniert aufgezogenen, mit allen Mitteln der Massenpsychologie arbeitenden Werbung in unseren öffentlichen Medien. Dies hat zur Folge, daß Alkohol nicht mehr als Droge und Suchtmittel angesehen wird, sondern als legales, von der Gesellschaft positiv sanktioniertes Mittel zur Bewältigung des täglichen Lebens. Aufgrund der hier angedeuteten Mechanismen wird Alkoholismus im Familien-, Freundes-, und Kollegenkreis zu spät bemerkt. Solange der Alkoholkranke noch "mithalten" kann, wird sein Alkoholproblem nicht ernst genommen und verharmlost. Fällt er dann "aus der Rolle", weil er sich seelisch und körperlich in einem desolaten Zustand befindet, wird er ganz plötzlich zu einem Problem für den "Normalkonsumenten". Zum "Säufer " abgestempelt gerät er als "Ausschuß"unserer Leistungsgesellschaft an den Rand derselben. Meist ist es der Gangdes Alkoholkranken zum Arzt wegen seiner schweren körperlichen Schäden, oder ein akutes Ereignis wie Epilepsie, Ösophagusvarizenblutung oder eine kriminelle Handlung (Grünberger,1977), die dann den schweren Alkoholismus aufdeckt und die Behandlungsbedürftigkeit des Kranken dringend erforderlich macht. Zur Behandlung Alkohol - und anderer Suchtkranker stehen 1400 Therapieplätze zur Verfügung. Die Wartezeiten auf einen freien Therapieplatz in einer entsprechenden Fachklinik für Suchtkranke beträgt 3Monate bis 6 Monate ! Bei insgesamt 2,2 Millionen Suchtkranken - sind ca. 3% bei 65 Millionen Gesamtbevölkerung(DHS;1981)- wird das Ausmaß der Suchtkrankheiten offenbar. Die Kosten für Rehabilitationsmaßnahmen Alkoholkranker steigen ständig: 1980 führten die Rentenversicherer ca. 14.000 Heil-

behandlungen wegen Alkoholismus durch, wofür 280 Millionen DM aufgewendet wurden (DHS,1981). Nach Berechnungen von Wildhirt (1980; pers. Mitteilung) dürfte der Entzug eines einzigen Alkoholikers zwischen 45.000 DM bis 50.000 DM kosten. Remmer (1981) berechnete, daß ein 45 Jahre alter "schwerer" Alkoholiker den Staat zwischen 450.000 DM bis 500.000 DM kostet. Setzt man eine durchschnittliche Lebenserwartung von 10 Jahren und ca. 750.000 "schwere" Alkoholiker in die Berechnungen ein, so ergibt sich eine jährliche Belastung der Volkswirtschaft von 30 Milliarden DM. Insgesamt dürfte sich der volkswirtschaftliche Schaden wegen Alkoholismus und anderer Suchtkrankheiten nach Angaben des Bundesministeriums für Jugend, Familie und Gesundheit, sowie des Bundesfinanzministeriums für das Jahr 1980 auf 100 Milliarden DM belaufen! Dieser Schaden enststeht nicht nur durch die lange Aufenthaltsdauer in Kliniken, sondern auch wegen der sich anschließenden Minderung der Erwerbsfähigkeit aufgrund bleibender organischer Schäden. Hierbei spielen die alkoholischen Leberschäden - insbesondere die alkoholische Lebercirrhose - und hirnorganische Schäden - Minderung der intellektuellen Leistungsfähigkeit, alkoholische Epilepsie, Korsakow-Wernicke-Syndrom - die Hauptrolle. Die Anzahl der Sterbefälle wegen Alkoholismus - eine Todesursache, die selten für sich genannt wird - ist ständig gestiegen (DHS,1981): waren es 1968 noch 581 registrierte Todesfälle, so wurden 1978 2616 Todesfälle wegen Alkoholismus gemeldet. Dies ist eine Steigerung um das 4,5fache innerhalb von 10 Jahren. Nach Snapper (1970) starben 1968 in der BRD an alkoholischer Lebercirrhose ca. 15.000 Patienten (23 pro 100.000 Einwohner); im statistischen Jahrbuch 1977 der BRD wurden 16.709 an Lebercirrhose verstorbene Patienten verzeichnet (26,9 pro 100.000 Einwohner). Ein weiterer Prozentsatz von Alkoholikern verstirbt nicht nur an den Folgen der schweren Leberschädigung

sondern auch zu 14% im Zustand des Delirium tremens (Seyfeddinipur, 1979). Diese Zahlen zeigen, wie wichtig es ist, die Suchtkrankheiten als "echte" Krankheiten ernst zu nehmen. Die Erforschung der Mechanismen der organischen Schädigungen durch Alkohol, sowie die dringliche Erforschung der Pathophysiologie und Ätiologie des lebensbedrohlichen Deliriumtremens und der Entstehung des Phänomens Sucht, muß ein dringendes Anliegen der medizinischen Wissenschaft und Gegenstand ärztlich-therapeutischen Bemühens sein.

1.2. Möglichkeiten der Wechselwirkungen zwischen dem Eiweiß- und Aminosäurenstoffwechsel und Äthanol in der Leber und im Zentralnervensystem

Aus den im vorhergehenden Kapitel geschilderten Tatsachen wird ersichtlich, daß bei Alkoholismus die Leberschäden und hirnorganische Schäden im Vordergrund stehen. Dies hängt damit zusammen, daß die Leber den Zentralort für den Abbau von Alkohol darstellt, darüberhinaus der Alkohol aber auch eine hohe Affinität zum Zentralnervensystem besitzt. Chronisch und in hohen Dosen konsumiert ist Äthanol eine neurotoxische Substanz, wie es die Bilder des Korsakow-Syndroms und der Wernickeschen Encephalopathie zeigen. Die wichtigste Funktion der Leber besteht in der Synthese, Entgiftung und Regulierung des Eiweiß- und Aminosäurenstoffwechsels. Die toxischen Wirkungen des Alkohols und seines Abbauproduktes Acetaldehyd zeigen sich nicht nur in den sichtbaren Veränderungen der Leberstruktur, sondern auch in einer erheblichen Störung des Eiweiß- und Aminosäurenhaushaltes des gesamten Organismus. Hiervon ist das Zentralnervensystem am empfindlichsten betroffen. Ein eindrucksvolles Beispiel einer solchen Störung ist die hepatische Encephalopathie und das Coma hepaticum. Durch ein pathologisches Aminosäurenmuster, sowie ei-

nen dadurch gestörten Transmitterstoffwechsel im ZNS entsteht das klinische Bild der hepatischen Encephalopathie. Zu beobachten sind hierbei psychiatrische Phänomene wie Verwirrtheit, Affektlabilität, Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit, Aggressivität, Agitiertheit und neurologische Symptome wie Tremor, Hyperreflexie, extrapyramidale Phänomene und Pyramidenbahnzeichen (Holm,1976; Schmid,1976). Die klinische Beobachtung von Alkohol- und anderen Suchtkrankheiten vor und im Akutentzug läßt den Gedanken naheliegen, daß Entzugsphänomene mit der hepatischen Encephalopathie und den Anfangsstadien des Coma hepaticum von der Ursache her, nämlich Störungen im Aminosäurenstoffwechsel und Aminosäurenmuster, sowie im Transmitterhaushalt und Transmitterstoffwechsel, verwandt sein könnten.

In neuerer Zeit haben Badaway und Evans (1973a,b,c,d) sich genauer mit der Wechselwirkung von Äthanol und Tryptophan im Stoffwechsel beschäftigt. Sie fanden, daß Äthanol bei chronischer Applikation in der Lage ist, die L-Tryptophan-Pyrrolase in der Rattenleber zu hemmen und bei abruptem Absetzen von Äthanol sich die Aktivität der L-Tryptophan-Pyrrolase im Sinne eines Rebound-Phänomens stark erhöht. Die Hemmung der L-Tryptophan-Pyrrolase wird von Badaway und Evans (1973b) damit erklärt, daß es infolge des Äthanolabbaues zu einer Verschiebung des $NAD^+/NADH + H^+$ Quotienten kommt, wobei die Verschiebung dieses Quotienten zugunsten von $NADH + H^+$ am Apoenzym der L-Tryptophan-Pyrrolase eine allosterische Veränderung bewirken könnte, die ihrerseits eine Herabsetzung der Enzymaktivität verursacht. Die Bedeutung des Befundes liegt nach Badaway und Evans (1975) darin, daß die L-Tryptophan-Pyrrolase das erste substratbegrenzende Enzym des Kynurenin-Nicotinsäure-Weges im Tryptophanstoffwechsel ist und damit ganz enge Beziehungen zum $NAD(P)^+$ bzw. $NAD(P)H + H^+$ - Stoffwechsel bestehen. Diese Beziehung ist auch für den Tryp-

tophan-Serotonin-Stoffwechsel im ZNS bedeutsam. Badaway und Evans (1977), sowie Eriksson, Carlsson, Hagman und Jagenburg (1980) fanden, daß bei einer Akutbelastung von Ratten mit Äthanol die Konzentration von Tryptophan, 5-Hydroxi-Tryptophan und 5-Hydroxiindol-2-acetat ansteigt, dann aber abfällt, was damit erklärt wird, daß es durch die alkoholinduzierte Catecholaminausschüttung zu einem Anstieg der freien Fettsäuren kommt und diese proteingebundenes Tryptophan freisetzen. Durch die erhöhte Konzentration von freiem Tryptophan im Serum kommt es zu einer substratinduzierten Aktivierung der Tryptophan-Pyrrolase. Dies führt zu einem vermehrten Abbau von Tryptophan, wodurch es zu einem Abfall der Tryptophan-Konzentration und der Tryptophan-Metaboliten im ZNS kommt. Das hier erläuterte Beispiel zeigt eindrücklich die intensive Wechselwirkung zwischen Tryptophan und Äthanol in der Leber und die enge Wechselbeziehung zum Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsel im ZNS. Hält man sich vor Augen, daß Serotonin eine wichtige Regulationsfunktion im Schlaf-Wach-Rhytmus und auch bedeutsam für die Regulierung der psychischen Funktionen des Wahrnehmens und Erlebens - 5-Hydroxi-tryptophan hat halluzinogene Wirkung, die dem LSD (im LSD ist das Tryptophanmolekül enthalten!) sehr ähnlich ist (Holm, 1976; Henschler, Forth, Rummel, 1975)-und auch der Stimmung (Depressionsbehandlung mit Tryptophan (Schönhöfer und Stock, 1979) ist, so wird klar, welche folgenschweren Auswirkungen chronischer Alkoholkonsum auf die psychischen Funktionen hat. Bilder solcher Störungen findet der Kliniker bei Alkoholikern in Form von Schlafstörungen, Tremor, Angstzustände und Halluzinationen nicht nur beim Akutentzug, sondern auch in der Phase, in der der Alkoholiker noch trinkt. Ähnlich schwere Störungen, wie sie Äthanol im Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsel verursacht, sind im Enzymhaushalt von Methionin von Finkelstein, Cello und Kyle (1974) beschrieben worden. Unter Protein-

mangeldiät bei Ratten, als realistisches Modell der Proteinmangelernährung des Alkoholikers, kommt es zu einem signifikanten Abfall der Aktivität der 5-Methyl-tetra-hydrofolat-homocystein-synthetase, während die Enzymaktivitäten der S-Adenosylmethioninsynthetase, der Cystathionin-Synthase und der Betain-Homocystein-Methyltransferase signifikant anstiegen und die Aktivitäten der S-Adenosylhomocystein-Synthase und der Cystathionase sich nicht veränderten. Die Folgen sind ein Anstieg der Konzentration des S-Adenosylmethionins, was dazu führen könnte, daß Methionin für die Proteinsynthese vermindert zur Verfügung steht. Die erhöhte Aktivität der Betain-Homo-cystein-Methyltransferase spiegelt den erhöhten Abbau von Cholin wieder, der wiederum zu einer Entleerung der Gewebe von lipotropen Substanzen führt.
Oratz, Rothschild und Schreiber (1971, 1978) berichten, daß in perfundierten Kaninchenlebern Äthanol die Albumin- und Harnstoffsynthese reprimiert und die Polysomen im rauhen endoplasmatischen Retikulum disaggregieren, dafür aber das glatte endoplasmatische Retikulum sich vermehrt (Baranoa,1978). Dieser Befund wird mit der Beobachtung in Zusammenhang gebracht, daß Äthanol neben dem Abbauweg über die cytoplasmatische Alkoholdehydrogenase auch über das microsomale äthanoloxidierende System (MEOS) abgebaut werden kann (Lieber, DeCarli,1968). Darüberhinaus kommt es bei akuter und chronischer Alkoholapplikation zur Veränderung der Mitochondrien, die dann geschwollen sind und in Megamitochondrien transformieren (Rubin,1970; Tanikawa,1970; Lieber, Carter und Lui,1970). Unter chronischem Alkoholkonsum kommt es nach Baranoa et al. (1977) zu einer Stimulation der Synthese der Gesamtleberproteine und der Eiweiße, die primär ausgeschieden werden aus der Leber (sog. Exporteiweiße); jedoch ist der Anteil der Exporteiweiße gemessen am Gesamteiweißgehalt der Leber, der absolut gemessen konstant bleibt, stark erhöht. So wur-

de vermutet, daß unter Alkoholeinfluß in der Leber ein Sekretionsdefekt für Exporteiweiße besteht (Baranoa et al.,1977). Lieber (1980, 1981) vermutet, daß dieser Effekt hauptsächlich durch das toxische Acetaldehyd zustande kommt. Durch hohe Acetaldehydkonzentrationen, besonders bei chronischem Alkoholkonsum, kommt es weiterhin zur Abnahme der Microtubuli, zum Sekretionsdefekt der Exporteiweiße und zur Schwellung der Leberzellen. Baranoa (1981) nimmt an, daß für diese Effekte außer dem Acetaldehyd auch der Sekretionsdefekt als solcher für die oben beschriebenen morphologischen Effekte verantwortlich ist. Danach soll ein bestehender Sekretionsdefekt für Exporteiweiße zu ganz erheblichen Veränderungen im Proteinspektrum der Leberzelle führen, die daraufhin mit dem verstärkten Abbau bestimmter Strukturproteine antwortet, was sich dann als verstärkter Ausstoß von Leucin, Isoleucin und Valin aus der Leberzelle bemerkbar macht. Umgekehrt können auch Aminosäuren die von Äthanol verursachten Veränderungen beeinflußen. Oratz, Rothschild und Schreiber (1970) zeigten, daß bei Zusatz von 10mMol Tryptophan zu einem Alkoholperfusat (220mg%) die Albuminsyntheserate in der perfundierten Kaninchenleber auf 24mg/100g Leber/2,5h ansteigt, während unter alleiniger Alkoholperfusion die Syntheserate bei 8mg/100g Leber/2,5h liegt. Durchschnittliche Syntheserate in der Kaninchenleber im Leerversuch: 33mg/100g Leber/2,5h.) Im gleichen Versuch zeigten sie, daß Äthanol die Protein/DNS- und RNS/DNS-Quotienten erniedrigt. Durch Zusatz von Tryptophan stiegen diese Quotienten auf normale Werte an (Normalwerte: Protein/DNS: 70; RNS/DNS: 2,4). Eng mit den Störungen in der Eiweißsynthese hängen Verschiebungen im Aminosäurenmuster bei chronischem Alkoholkonsum zusammen. Morland (1975) beobachtete an mit Äthanol perfundierten Rattenlebern einen starken Anstieg von Leucin im Perfusat. Shaw und Lieber (1978) zeigten, daß der Anstieg der verzweigtkettigen

Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin in einem Zusammenhang mit dem Stadium des alkoholischen Leberschadens steht. Bei kompensiertem Leberschaden kommt es zu einem Anstieg der genannten Aminosäuren, bei fortgeschrittener alkoholischer Lebercirhhose jedoch zu einem Abfall der verzweigtkettigen Aminosäuren im Plasma; dabei spielt auch der Proteinmangel, der bei chronischen Alkoholikern immer vorhanden ist, eine bedeutende Rolle. Weber (1978) fand bei Alkoholikern ohne hepatische Encephalopathie deutlich erniedrigte Plasmaspiegel von Prolin, Alanin und Histidin, sowie erhöhte Plasmaspiegel von Tyrosin und 3-Methylhistidin. Hakkinen und Kulonen (1980)zeigten bei Akutbelastung von Ratten mit Äthanol, daß es zu einem Anstieg von Prolin und Glutamat in der Rattenleber kommt.

Wie in der Leber der Alkohol eine toxische Wirkung auf Eiweiß- und Aminosäurenstoffwechsel hat und in der Leberzelle morphologische Schäden verursacht, so lassen sich für das ZNS ähnliche Effekte nachweisen, die sich in Veränderungen psychischer und physiologischer Funktionen äußern können.

Noble und Tewari (1975) untersuchten die Auswirkungen chronischer Alkoholfütterung auf die Ribosomen von Nervenzellen des ZNS von Mäusen. Unabhängig davon, ob die Tiere eine körperliche Abhängigkeit vom Alkohol entwickelten oder nicht, kam es zu einer starken Hemmung der Polypetidsynthese im Vergleich zu alkoholfrei gefütterten Tieren. Jarlstedt (1978) untersuchte den Einbau von Leucin in Gehirnprotein unter dem Aspekt des Vitamin- und Eiweißmangels bei Ratten. Er fand bei fortschreitendem Vitaminmangel, besonders bei Vitamin B_1-Mangel, daß es zu einem deutlichen Abfall des Leucin-Einbaues in das Kleinhirn und in die Hirnrinde kommt. Er kommt daher zu der Auffassung, daß die alkoholischen Gehirnschäden nicht nur durch die Toxizität von Äthanol und Acetaldehyd hervorgerufen werden, sondern ganz erheblich durch

Vitamin B_1-Mangel und Proteinmangelernährung verstärkt werden.

1.3. Alkoholentzugssyndrom - biochemische Befunde - Problematik der Therapie

Das klinisch bedeutsamste Phänomen bei der Behandlung des Alkoholkranken ist das Alkoholentzugssyndrom. Mit diesem Begriff umfaßt man alle Erscheinungen neurologischer und psychiatrischer Art mit ihren verschiedenen qualitativen Ausprägungen beim Alkoholentzug. Die stärkste Ausprägung des Alkoholentzugssyndroms ist das Delirium tremens, das von seiner Lebensbedrohlichkeit für den Alkoholiker trotz der heutigen Intensivmedizin nichts verloren hat und angesichts der großen Zahl von Alkoholkranken immer häufiger behandelt werden muß. Obwohl man davon ausgehen kann, daß Entzugssyndrome so alt sind wie der süchtige Konsum von Drogen und Alkohol, so wenig weiß man bis heute über die Pathogenese von Entzugssyndromen. Aufgrund der in 1.2. dargestellten Störungen liegt der Gedanken nahe, daß analog zu dem Bild der hepatischen Encephalopathie, auch das Alkoholentzugssyndrom Ausdruck einer schweren Eiweiß- bzw. Aminosäurenstoffwechselstörung sein könnte.
Takohashi, Tani und Yamane (1976) fanden bei Alkoholikern im Delirium tremens, daß die MAO-Aktivität signifikant absinkt und nach 4 Wochen nach Alkoholentzug wieder auf Normalwerte ansteigt. Da die Aktivitätsmessung der MAO über die Oxidation von Serotonin erfolgte, vermutet die Arbeitsgruppe, daß das Delirium tremens eine klinische Manifestation des gestörten Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsels im ZNS ist.
Nai-Shin-Chu (1979) konnte zeigen, daß bei alkoholabhängigen Ratten nach Alkoholentzug in verschiedenen Regionen des Rattengehirnes schwere Veränderungen des Aminosäuren- und Neurotransmitterhaushaltes auf-

treten. So sind im Cortex des Rattengehirnes Serin, GABA, Alanin, Threonin und Lysin signifikant erniedrigt. Im Stammhirn wurden signifikant erhöhte Konzentrationen von Glutaminsäure, Phosphoäthanolamin und erniedrigte Konzentrationen von Cytathionin und Lysin gemessen. Im Kleinhirn konnte eine deutliche Erhöhung von GLycin festgestellt werden. Durch die Verschiebung des Verhältnisses inhibitorisch wirkender Aminosäuren (GABA, Alanin, Serin, Cystathionin) zugunsten excitatorisch wirksamer Aminosäuren (Glutaminsäure) könnte klinisch die sichtliche Übererregbarkeit des Patienten erklärt werden. Liljequist, Ahlenius und Engel (1977) fanden, daß bei chronisch mit Alkohol gefütterten Ratten nach Alkoholentzug zwei Typen von Entzugserscheinungen auftraten. Biochemisch fand sich eine erhöhte Rate der Tyrosinhydroxilierung im Striatum und Dopamin-reichen Strukturen des Rattengehirnes. Darüberhinaus wurde keine Anreicherung von Hydroxi-Tryptophan gefunden. Gleichzeitig fanden sich erniedrigte Noradrenalinspiegel im limbischen System der Ratte. Athen, Beckmann, Ackenheil und Markianos (1978) fanden bei 8 Alkoholikern im Delirium tremens eine deutliche Erhöhung der 3-Methoxy-4-hydroxiphenylglycol-Konzentration (MHPG) im Liquor cerebrospinalis, sowie eine signifikant erhöhte Aktivität der Dopamin-beta-Hydroxilase im Serum. Gleichzeitig war auch die Ausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin im Harn erhöht. Die Arbeitsgruppe nimmt aufgrund dieser Befunde an, daß die klinisch relevanten Erregungszustände auf eine verstärkt zentralnervöse Erregung zurückzuführen sind. Griffith und Littleton (1977a,b) untersuchten Veränderungen der Konzentration von freien Aminosäuren im ZNS von Mäusen während des Alkoholentzuges, sowie in der Phase der Entstehung körperlicher Abhängigkeit. GABA war in allen Gehirnabschnitten im Akutentzug signifikant erhöht und Glycin deutlich erniedrigt. Die gleiche Arbeitsgruppe (1977b) maß die Konzentration freier

Aminosäuren im Mäusegehirn während der Entwicklung körperlicher Abhängigkeit von Alkohol. Sie fanden einen initialen Anstieg der Konzentration von Glycin, Tyrosin und eine Erniedrigung der Konzentration von GABA, Prolin, Isoleucin und Serin. Die Arbeitsgruppe schließt aus ihren Ergebnissen, daß Verschiebungen des Aminosäurenspektrums im ZNS während des Akutentzuges und bei der Entwicklung körperlicher Abhängigkeit maßgeblich bei der Entstehung von alkoholischen Wesensveränderungen, Delirium tremens und Sucht beteiligt sind.

Neben Veränderungen im Aminosäuren- und Transmitterhaushalt, sowie Veränderungen in der Funktion der Blut-Hirn-Schranke (Boening und Holzbach,1979; Joergensen, Hemmingsen, Kramp und Rafaelsen,1980), spielen Verschiebungen im Elektrolythaushalt und der Mangel an Vitamin B-Komplex eine wichtige Rolle. Der Zusammenhang zwischen Magnesium und Delirium tremens ist in neuester Zeit untersucht worden. Kramp, Hemmingsen und Rafaelsen (1979) fanden bei Alkoholikern im Delirium tremens einen Abfall der Magnesiumkonzentration im Liquor cerebrospinalis und eine spontane Normalisierung der Konzentration, wenn die Symptomatik abklang. Stendig-Lindberg und Ruby (1980)gingen der Frage nach, mit welchem klinisch-chemischen Parameter eine Voraussage über die Dauer eines Delirs zu treffen sei. Sie fanden, daß eine positive Korrelation zwischen Delirdauer und der Serummagnesiumkonzentration besteht. Hoes (1979) fand ebenfalls bei Alkoholikern im Delirium tremens erniedrigte Magnesiumspiegel im Serum und einen ausgeprägten Thiamin-Mangel. Berndt, Pflughaupt und Holzbach (1977) fanden bei Alkoholikern mit Korsakow-Syndrom und Wernickescher Encephalopathie einen hochsignifikanten Thiaminmangel. Bei Trinkern im Delir fanden sie, daß die Resorption von Thiamin deutlich vermindert war und sich erst 10 Tage nach Alkoholentzug normalisierte.

Die dargestellten Befunde legen den Gedanken nahe, die Ursachen für das Phänomen Delirium tremens im Bereich des Protein-, Elektrolyt- und Vitaminstoffwechsels zu suchen.

1.3.1. Die Behandlung des Alkoholentzugssyndroms

Die Behandlung des Alkoholentzugssyndroms ist nach wie vor gekennzeichnet von der therapeutischen Hilflosigkeit und Unwissenheit über die Pathophysiologie. Allein die Zuordnung der Entzugssyndrome und der Suchtkrankheiten in den Bereich der Psychiatrie und die Gegegenüberstellung der Entzugssyndrome als "exogene" Psychosen zu "endogenen" Psychosen (das sind: Schizophrenie, Manie und Depression) - wobei der Begriff "endogen" in der Psychiatrie bis heute nicht definiert ist (Schulte, Tölle; 1979) - zeigt, wie weit man von dem verständnis für Suchtkrankheiten und Entzugserscheinungen entfernt ist. So beschränkt man sich darauf, das Alkoholentzugssyndrom symptomatisch zu behandeln; d.h. im wesentlichen die Erregungszustände des Kranken zu dämpfen. Die medikamentöse Behandlung erfolgt heute mit Neuroleptika, Benzodiazepinen, Valproinsäure, Barbituraten und Clomethiazol. Allen diesen genannten Substanzen ist zu eigen, daß sie selbst hochpotente Suchtmittel sind oder ganz erhebliche Nebenwirkungen haben, so daß die Behandlung stets auf einer Intensiveinheit unter Monitorkontrolle stattfinden muß.
Im Folgenden seien die zum Akutentzug verwendeten Substanzen aufgezählt:

Benzodiazepine: Diazepam; Chlorazeptat; Chlordiazepoxid; Clotiapin; Clonazepam; Demoxazepam; Lorazepam; Medazepam; Nitrazepam; Norchlordiazepoxid; Nordiazepam; Oxazepam; Temazepam; Flurazepam; Dealkylflurazepam; Flunitrazepam; Norflurazepam; N-1-hydroxiflurazepam

Dibezazepine: Carbamazepin
Dibenzoxopine: Doxepin
Phenothiazine: Chlorpromazin; Dixyrazine; Fluphenazin; Hydroxizine; Levomepromazin; Perazin; Promazin; Promethazin; Prothipendyl; Thioridazin
Thioxanthene: Chlorproxithen
Butyrophenone: Bromperidol; Haloperidol
Barbiturate: Barbital; Phenobarbital
Carbaminate: Meprobamat
Aldehydderivate: Chloralhydrat; Paraldehyd
Hydantoine: Phenytoin
Äthanolamine: Diphenhydramin
Beta-Rezeptorenblocker: Propanolol; Oxprenolol; Pindolol
Clomethiazol
Tiapride
Methaqualon
Glycerol
Aprotinin
Physostigmin
Reserpin
Piracetam
Valproinsäure
5-Hydroxi-tryptophan
Magnesium

Die Auflistung beeinhaltet 55 (!) verschiedene Medikamente bzw. Substanzen, die sich in 21 (!) Substanzklassen einordnen lassen! Alleine diese Zahlen zeigen die Hilflosigkeit und die Polypragmasie in der Therapie des Alkoholentzugssyndroms. Die Auflistung dokumentiert gleichzeitig das Nichtwissen und das Unverständnis in der Medizin um die Pathophysiologie von Entzugssyndromen. Die Therapie, die heute praktiziert wird, wird zwar mit dem Prädikat "Entzugstherapie" belegt, sie ist jedoch bei genauer Betrachtung eine Drogensubstitutionstherapie , da die ver-

wendeten Substanzen praktisch ausnahmslos selbst hochpotente Suchtmittel sind und erhebliche Nebenwirkungen besitzen.

In letzter Zeit haben sich kritische Stimmen zum Einsatz dieser Medikamente im Akutentzug gemeldet. So warnt die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (1977) vor dem unkritischen Gebrauch von Clomethiazol (Distraneurin^{R}) bei Alkoholentzug und vor dem generellen Einsatz in der Geriatrie. Keup (1981) berichtet, daß nach Veröffentlichung der Warnung 1977 eine Minderung in der Verschreibung eingetreten sei, zum jetzigen Zeitpunkt aber Distraneurin^{R} wieder im steigendem Maße verschrieben wird und von einer nicht unbedeutenden Anzahl von Ärzten in "unglaublicher Weise" (Keup,1981) in Klinikpackungen für Alkoholkranke verschrieben wird. Keup (1981) weist darauf hin, daß Distraneurin schwerste Entzugserscheinungen hervorruft; eigene Erfahrungen mit 6 Distraneurin-Abhängigen können diese Aussage nur bestätigen. Bradley (1977) hält sogar den generellen Einsatz von Clomethiazol zur Behandlung des Alkoholdelirs für obsolet.

Witfield, Thomson und Lamb (1978)sind andere Wege gegangen. Sie entzogen 1024 Alkoholiker ohne Anwendung von Psychopharmaka mit Hilfe eines "social setting", das darin besteht, daß ein Therapeut im Akutentzug die physische und intensive psychische Betreeung übernimmt. Ein Weg, eine Alternative zu der Psychpharmakatherapie im Alkoholdelir zu finden, war der Einsatz von Ulbricht (1976) von Piracetam (Nootrop^{R}; Normabrain^{R}), das ein Abkömmling der Aminosäure Prolin ist. Campioni und Russo-Perez (1980) berichten über die Verwendung von 5-Hydroxi-tryptophan im Alkoholdelir und Shulsinger und Forni (1976) versuchten Diazepam durch hochdosierte Gabe von Magnesiumsulfat zu ersetzen. Wie die Übersicht zeigt, ist die Suche nach Alternativen zu dem Psychopharmakaeinsatz im Alkoholentzugsdelir unbedingt notwendig. Sie dürfte darüber-

hinaus auch in dem Bemühen um das Verständnis für die Ätiologie und Pathophysiologie der Entzugssyndrome und für das Verständnis des Phänomens Sucht weiterführend sein.

1.4. Zielsetzungen der Arbeit

Aus den in 1.2. und 1.3. dargestellten Problemen ergeben sich folgende Zielsetzungen :

1.) Untersuchung der Möglichkeit einer Beeinflussung von Blutalkoholspiegeln außerhalb des Fließgleichgewichtes mittels Tryptophan, Gemisch aus essentiellen Aminosäuren, Nicotinamid und Fructose.

2.) Auswirkungen dieser Infusionsversuche auf die Rattenleber hinsichtlich Proteingehalt und Lipidstoffwechsel, sowie die Darstellung histologischer Veränderungen und die Beschreibung von Effekten an den Zellorganellen der Leberzellen mittels elektronenmikroskopischer Aufnahmen.

3.) Auswirkungen der Infusionsversuche auf die Serum-Aminosäuren im Tiermodell.

4.) Verlaufbeobachtungen der Serum-Aminosäuren während einer 72h-Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung zur Frage der biochemischen Grundlagen der Alkoholkrankheit, wobei das Tiermodell im Zeitraffertempo Dosissteigerung und Fehlernährung nachahmen soll.

5.) Untersuchungen der Auswirkungen eines Gemisches aus essentiellen Aminosäuren (EAS) bei Alkoholikern im Akutentzug auf die Serum-Aminosäuren, Enzymstatus und Fettstoffwechsel, sowie auf die Symptomatik des Akutentzuges. Ergänzende Untersuchung der Auswirkung einer 1%igen Tryptophan-Lösung bei Alkoholikern im Akutentzug auf die Serum-Aminosäuren und die klinische Symptomatik.

6.) Versuch einer Erklärung der Entstehung des Alkoholentzugssyndroms auf der Basis der erhobenen Befunde.

2. Material und Methoden

2.1. Tierversuche

2.1.1. Versuchstiere

Verwendet wurden männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 - 350 Gramm. Bei diesem Körpergewicht war gewährleistet, daß die Tiere gut in die Stoffwechselkäfige paßten.

2.1.2. Versuchsanordnung und Versuchsablauf

Die Versuchsanordnung bestand aus Stoffwechselkäfigen von denen 15 Stück zur Verfügung standen. Es handelt sich um Plexiglasröhren, die an beiden Enden verschließbar sind, so daß die Ratten nicht entweichen können. Am Boden und an der Seite der Röhren sind Öffnungen vorhanden durch die der Venenkatheter, sowie Sammelbehälter für Urin und Kot angebracht werden können. Die Infusion der Lösungen erfolgte mittels eines Perfusors über einen Silikonkatheter, der in Äthernarkose zunächst den Tieren in die Vena jugularis externa implantiert wurde.
Die Tierversuche wurden in einem gleichmäßig temperierten Raum bei 25°C durchgeführt. Die Tiere waren zur Streßminderung in den Stoffwechselkäfigen einem Fenster gegenüber aufgestellt, so daß der Tag-Nacht-Rhythmus nicht unterbrochen wurde. Trotz dieser Maßnahmen konnte aufgrund der Versuche selbst nicht verhindert werden, daß Tiere während der 72-Stunden Versuche starben, was bei der Interpretation der Versuchsergebnisse entsprechend zu berücksichtigen ist.
Bevor der eigentliche Versuch begonnen wurde, erfolgte zunächst eine 24-stündige Adaptationsphase der Versuchstiere an die Stoffwechselkäfige.
Zu Versuchsbeginn Abnahme von Schwanzvenenblut zur Bestimmung der Ausgangswerte von Glucose und Lactat.
Nach Start der Perfusoren mit den jewei-

ligen Infusionsgemischen erfolgten bei 3h, 6h, 24h, 27h, 30h, 48h, 51h, 54h und 72h nach Infusionsbeginn weitere Schwanzvenenblutentnahmen.
Nach der letzten Schwanzvenenblutentnahme wurden die Tiere in einen Ätherrausch versetzt. Danach schnelle Eröffnung des Abdomens und Punktion der Aorta abdominalis zur Gewinnung von Blut zur weiteren Analyse. Anschließend schnelle Entnahme der noch körperwarmen Leber, Einwiegen derselben und Entnahme von Gewebsproben aus dem Lobus maior für histologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen. Die restliche Leber wurde zu Leberhomogenat weiterverarbeitet.

2.2. Humanversuche

2.2.1. Patientenklientel

Für die Versuche am Menschen wurden Patienten ausgewählt, die zum körperlichen Entzug auf die Innere Abteilung des Kreiskrankenhauses Hofheim/Ts. eingewiesen wurden bzw. freiwillig kamen. Es handelte sich um chronische Alkoholiker des Delta- und Gamma-Typs nach Jellinek (1960).

2.2.2. Versuche

2.2.2.1. Kontrollierte Studie zur Frage des Einflusses eines Infusionsgemisches aus essentiellen Aminosäuren (EAS) auf Kartoffel-Ei-Basis auf die Laborparameter bei chronischen Alkoholikern.

2.2.2.1.1. Beschreibung der Stichprobe

19 männliche und 1 weibliche Alkoholiker(in) zwischen 30 Jahren und 55 Jahren wurden in einem randomisierten Zuordnungsplan in einer Verum- und Kontrollgruppe zugeteilt.

Eine entsprechende Alkoholanamnese war gesichert; Lebererkrankungen, die nicht auf alkoholtoxischer Genese beruhten, wurden zuvor ausgeschlossen. Entscheidendes Aufnahmekriterium war ein Wert der gamma-Glutamyl-Transpeptidase von mehr als 50 U/l, das MCV (mean corpuscular volume of erythrocytes) als Nebenkriterium sollte über 93 um^3 erhöht sein.
Patienten mit einem Kreatininwert von mehr als 1,5 mg/100ml wurden ausgeschlossen, ebenfalls solche, die nach hinreichender Aufklärung eine Behandlung generell ablehnten. Patienten mit schweren psychischen alkoholbedingten Wesensveränderungen wurden ebenso ausgeschlossen, wie Patienten mit alkoholischer Pankreatitis und anderen zusätzlich schwerwiegenden Erkrankungen. Eine nicht sichere Alkoholanamnese wurde ebenfalls als Ausschlußkriterium gewertet.

2.2.2.1.2. Prüfpräparate

Als Verum wurde ein beim BGA registriertes Gemisch aus essentiellen Aminosäuren (EAS) auf der Basis der Kartoffel-Ei-Diät verwendet, das als Infusionslösung in 250ml-Flaschen vertrieben wird. Als Kontrolle wurde eine Vollelektrolytlösung verwendet.
Für beide Gruppen wurde gleichermaßen Clomethiazol (Distraneurin^R) als Kapseln bzw. 0,8%ige Infusionslösung verwendet, um die auftretenden Erregungszustände zu dämpfen.
Vollelektrolylösung und EAS wurden als Infusionslösung verabfolgt. 250ml beider Präparate wurden mit einer Infusionsgeschwindigkeit 50ml/h (0,05g/kg/h) mittels Infusomat über 5 Stunden verabfolgt. Distraneurin^R wurde in schweren Fällen als 0,8%ige LÖsung nach Bedarf über Infusomat verabfolgt; Distraneurin-Kapseln wurden entweder 2 Stück 3 stündlich oder 2 Stück 2 stündlich ebenfalls nach Bedarf und Schwere der Symptomatik verabfolgt. Die Patienten erhielten in beiden Gruppen eine von der Diätküche des Kranken-

hauses zusammengestellte Leber-Galle-Diät.

2.2.2.1.3. Versuchsablauf

Jeder Patient hatte eine Behandlungsperiode von 5 Tagen mit einer Vorbeobachtungszeit von 24 Stunden und einer Nachbeobachtungsperiode von 3 Tagen. Die Patienten wurden von mir in Gegenwart eines approbierten Arztes über Sinn und Tragweite der Infusionstherapie aufgeklärt. Die Versuche wurden unter Intensivüberwachung und Monitorkontrolle durchgeführt. Die Blutentnahmen erfolgten während der Behandlungszeit am nüchternen und ruhenden Patienten regelmäßig um 7:30 Uhr vor Infusionsbeginn. Zu Beginn und nach der Behandlungsperiode wurden die Patienten eingehend untersucht und befragt. Ein EKG wurde vor und nach Abschluß der Behandlung angefertigt. Eventuelle Nebenwirkungen wurden registriert; bei ernsteren Nebenwirkungen sollte der Chefarzt der Inneren Abteilung hinzugezogen werden.

2.2.2.1.4. Laborparameter

Bestimmt wurden die Enzyme SGOT, SGPT, gamma-GT, alkalische Phosphatase, Cholinesterase, LDH und HBDH.
Aus dem Fettstoffwechsel wurden bestimmt:
Triglyceride, Cholesterin, LDL und HDL.
Aus dem Proteinstoffwechsel wurden bestimmt:
Harnstoff, Kreatinin, Gesamteiweiß, sowie 20 proteinogene Aminosäuren und stickstoffhaltige Substanzen am 1., 3., 5. und 8. Tag im Serum.

2.2.2.2. Ergänzender Versuch: 96h-Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung.

2.2.2.2.1. Prüfpräparat und Dosierung

Es handelte sich um eine 1%ige Tryptophan-Lösung in 0,9% NaCl-Lösung als Träger; Abfüllung in 500ml Glas-

flaschen. Da die Lösung lichtempfindlich war, wurde sie lichtgeschützt gelagert und verabfolgt.
Die Infusion wurde 96 Stunden mit einer Dosierung von 0,007g/kg/h zwischen 6 Uhr und 17 Uhr und von 17 Uhr bis 6 Uhr mit einer Dosierung von 0,107g/kg/h über Infusomat gesteuert.

2.2.2.2.2. Patientenklientel

Insgesamt 8 Patienten - Delta- und Gamma-trinker - wurden dem Versuch unterzogen. Da es sich um Patienten im körperlichen Entzug handelte, wurden sie der Intensivüberwachung unterzogen. Bei Bedarf wurden Distraneurin-Kapseln oder 0,8%ige Distraneurin-Infusion über Infusomat gesteuert verabfolgt.

2.2.2.2.3. Parameter

Es interessierte in erster Linie die Beeinflussung der klinischen Symptomatik der Entzugserscheinungen unter 1%iger Tryptophan-Lösung. Weiterhin wurden an allen 4 Tagen morgens um 7:30 am nüchternen und ruhenden Patienten eine Blutentnahme vorgenommen. Bestimmt wurden 20 proteinogene Aminosäuren und 8 weitere stickstoffhaltige Substanzen im Serum.

2.3. Präparative Verfahren

2.3.1. Präparation des Aminosäurenanalysats von Patienten und Ratten

0,5ml Serum wurde in ein Eppendorf-Cup überpipettiert. mit 0,25ml 6%iger Sulfosalicylsäure, die Norleucin als Standardsubstanz enthielt, wurde das Serum enteiweißt. Diese Art der Enteiweißung garantierte eine stabile Präparation von Tryptophan aus den Serumeiweißen heraus.

2.3.2. Verarbeitung von Lebergewebe zu pathologisch-anatomischen Analysen.

Die histologischen Proben aus der Leber wurden mittels Hämätoxylin-Eosin gefärbt und standen für die morphometrische Analyse zur Verfügung.
Für die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden die in 2,5% CaCo-dylat gepufferten Glutardialdehyd fixierten Gewebsproben nach Einbettung in ARALDIT und nach der Methode von Reynolds (1963) aufgearbeitet. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden mit dem Elektronenmikroskop Siemens 101 in 4000 und 8000 facher Vergrößerung durchgeführt.

2.4. Analytische Methoden

2.4.1. Enzyme im Serum

Die Messung der SGOT, SGPT, alkalische Phophatase, LDH und HBDH erfolgte nach der "Optimierten Standardmethode" der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie (1970, 1972).
Die Gamma-Glutamyl-Transpeptidase wurde mit der von Szasz und Persijn et al. (1974) in der Modifikation nach Persijn und van der Silk (1976) angegebenen Methode bestimmt.
Die Bestimmung der Cholinesterase erfolgte nach der von Knedel und Böttger (1967) angegebenen Methode.

2.4.2. Bestimmung von Substanzen im Blut, Serum und Leber

Für die einzelnen Substanzen wurden folgende Methoden verwendet:

Blutalkohol (Bücher und Redetzki, 1951)
Glucose (Schmidt, 1961)
Fructose (Schmidt, 1961)
Lactat (Hohorst, 1957)
Gesamteiweiß im Serum (Weichselbaum, 1949)
Gesamteiweiß in der Leber (Lowry et al., 1955)
Harnstoff (Fawcett und Scott, 1960)

Kreatinin (Popper et al.,1937; Seelig und Wüst,1969)
Triglyceride im Serum (Eggstein und Kreutz,1966;
(Wahlefeld,1974)
Triglyceride in der Leber (Eggstein und Kreutz,1966)
Freie Fettsäuren (Howorth et al.,1966)
Cholesterin im Serum (Röschlau et al.,1974)
Cholesterin in der Leber (Watson,1960)
HDL und LDL (Lopes-Virella,1977; Burstein,1970)
Lipidextraktion aus der Leber (Folch et al.,1951;
(Sperry, 1955)
Magnesium (Mann und Yoe, 1956)

2.4.3. Bestimmung der Aminosäurenkonzentrationen im Serum von Mensch und Ratte

2.4.3.1. Funktionsprinzip des Aminosäurenanalysators Liquimat III

Der Liquimat III besteht aus 7 Teilstücken:

1. Zufuhrsystem zu der Säule für bis zu 15 verschiedene Puffer.;
2. Zufuhrsystem für die Reagenzien;
3. Probeninjektor;
4. Säulenchromatograph mit Thermostat;
5. Reaktionsbad;
6. Registriereinrichtungen;
7. Elektronische Programmiereinheit für die Kontrolle der Analysensequenz.

Grundprinzip des Aminosäurenanalysators ist ein Säulenchromatograph auf Kunstharzbasis. Mit dem Säulenchromatograph wird die Aminosäurenanalyse auf dem Prinzip der Ionenaustauschchromatographie durchgeführt.Als Kunstharz wird im Liquimat III das Polystyrenedivinylbenzen-copolymer verwendet, das als fixierte Ionengruppe die Sulfonsäuregruppe aufweist. Drei Eigenschaften dieses Kunstharzes sind entscheidend für die Aminosäurenanalyse:

1. Ionengruppe:
In das Kunstharz verknüpft ist die Sulfongruppe $-SO_3-$. Somit ist festgelegt, daß der KUnstharz Substanzen absorbiert, die positiv geladene Gruppen aufweisen, wie dies bei Aminosäuren mit ihren $-NH_3^+$ Gruppen der Fall ist. Im frisch regenerierten Zustand des Kunstharzes sind die $-SO_3^-$ Gruppen mit Na^+ oder Li^+ beladen. Strömen Aminosäuren mit ihren $-NH_3^+$ Gruppen am Harz vorbei, so werden die Na^+ und Li^+-Ionen von ihrem Platz verdrängt. Da die Anzahl der verdrängten Na^+ und Li^+-Ionen Auskunft über den Beladungszustand des Harzes geben, werden diese "Zähl"ionen genannt.

2. Vernetzungsgrad:
Der Grad der Vernetzung bestimmt die Dichte des polymeren Netzwerkes. Der Prozess des Ionenaustausches ereignet sich an der Oberfläche und im Inneren der Kunstharzsäule, so daß eine große Austauschoberfläche zur Verfügung steht. Der Diffusionsprozeß in das Innere der Säule ist jedoch begrenzt durch die Porengröße des Netzwerkes, die durch den Vernetzungsgrad bestimmt ist.

3. Partikelgröße:
Das Auflösungsvermögen des Kunstharzes für die einzelnen Aminosäuren ist umgekehrt proportional zur Partikelgröße. Daher sollte die Partikelgröße so gering wie möglich sein, um eine möglichst optimale Auflösung zu erhalten. Diese Forderung wird jedoch durch den Gegendruck der Kunstharzsäule begrenzt, da dieser eine Funktion der Partikelgröße ist. Er steigt rasch mit abnehmender Partikelgröße an. Es ist daher notwendig, einen Kompromiß zwischen Partikelgröße und Säulengegendruck zu finden, der im Liquimat III durch Verwendung von feinstem Kunstharz gelungen ist. Die Schwankungsbreite der Partikelgröße ist ein zusätzlicher Faktor, der den Säulendruck bestimmt. Ist diese Schwankungsbreite klein, so stellt dies nur ein geringes Problem dar.

2.4.3.2. Darstellung der einzelnen Aminosäuren am Säulenchromatographen

Grundprinzip:
Jede Aminosäure wird in unterschiedlichem Ausmaß in einem saurem Milieu protoniert:

$$R\text{-}NH_2 + H_3O^+ \longrightarrow R\text{-}NH_3^+ + H_2O$$

Der Grad der Protonierung ist abhängig vom pH der Lösung, von der chemischen Eigenart der Seitenkette der Aminosäure und in manchen Fällen auch von den Eigenschaften der Pufferlösung.
Die Aminosäurenkationen verdrängen die Markierungsionen Na^+ und Li^+ von der Matrix des Kunstharzes und bilden ein Dissoziationsgleichgewicht zwischen der vorbeiströmenden und der stationären Phase aus. Dieses Gleichgewicht wird kontinuierlich gestört durch die Konzentrationsänderungen der mobilen Phase mittels des Pufferflusses. Als Nettoergebnis dieser Vorgänge wandern die Aminosäuren an der Kunstharzsäule in unterschiedlichem Verhältnis zueinander. Somit ist es möglich, Aminosäurengemische mit Hilfe einer geeigneten Auswahl von Puffer-pH und Ionisierungsgrad aufzutrennen. Ein Anstieg des Ionisierungsgrades der mobilen Phase bewirkt eine schnellere Bewegung aller Aminosäuren infolge der Beeinflussung des Gleichgewichtes zwischen Markierungsionen und protonierten Aminosäuren.

Säulen-Temperatur:
Ein Anstieg der Säulentemperatur bewirkt eine schnellere Bewegung aller Aminosäuren. Gleichzeitig steigt damit auch die pH-Dissoziation und in geringerem Ausmaße auch die Dissoziationskonstante der Aminosäuren an. Die Veränderung der Säulentemperatur wird dazu benutzt, um Cystin, das hochempfindlich auf pH-Änderungen reagiert, und Serin und Threonin, die weitaus besser bei niedrigen Säulentemperaturen zu trennen sind, besser darstellen zu können.

Größe der Säule:
Das Auflösungsvermögen der Säule ist der Quadratwurzel ihrer Länge proportional. Jedoch kann man das Auflösungsvermögen der Säule nicht durch eine beliebige Verlängerung der Säule vergrößern. Es muß berücksichtigt werden, daß der Säulendruck eine Funktion der Säulenlänge ist. Verdoppelt man die Säulenlänge, so verdoppelt sich auch der Säulendruck, während das Auflösungsvermögen nur um 40% ansteigt.

Fließgeschwindigkeit des Puffers:
Das Auflösungsvermögen ist umgekehrt proportional zur Quadratwurzel der linearen Fließgeschwindigkeit. Die lineare Fließgeschwindigkeit U ist gegeben durch:

$U = \frac{F}{A}$ F = Massenflußgeschwindigkeit
A = Fläche der Säule

Aus der Gleichung ist ersichtlich, daß ein Anstieg des Säulendurchmessers, um eine Verbesserung des Auflösungsvermögens zu erreichen, mit einer Abnahme der linearen Fließgeschwindigkeit und einem Anstieg der Analysezeit einhergeht.

Interne Störmöglichkeiten:
Jeder Totraum innerhalb des Aminosäurenanalysators muß minimal, die Reaktionswege kurz gehalten werden.

Identifizierung der Aminosäuren mittels Ninhydrin:
Die Reaktion von Ninhydrin mit einer Aminosäure ergibt einen intensiv gefärbten Farbkomplex mit einem Extinktionsmaximum bei 570 nm. Bei der Reaktion von Ninhydrin mit Iminosäuren, wie Prolin und Hydroxiprolin, wird ein Farbkomplex gebildet, dessen Absorptionsmaximum bei 440nm liegt. Die Ninhydrinreaktion mit Amino- und Iminosäuren ereignet sich erst bei erhöhten Temperaturen. Bei 100°C beträgt die Zeit für eine vollständige Reaktion ca. 16min. Eine weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur verkürzt die Reaktionszeit, jedoch muß berücksichtigt werden, daß bei konstantem atmosphärischem Druck sich im Reaktions-

gemisch Gasblasen bilden, die die photometrische Messung beeinträchtigen.

2.4.3.3. Zur Analyse verwendete Reagenzien

2.4.3.3.1. Zusammensetzung der Puffer

Natrium-Citrat-Puffer

pH	2,20	3,06	4,25	6,00	6,28
Na^+	0,2N	0,2N	0,2N	1,2N	1,2N
Na-citrat	19,6g	19,6g	19,6g	14,7g	19,6g
HCl konz.	16,5ml	12,3ml	8,3ml	0,3ml	0,2ml
Thiodiglycol	5,0ml	5,0ml	-	-	-
Phenol	1,0g	1,0g	1,0g	1,0g	1,0g
Brij-35-Sol.	4,0ml	4,0ml	4,0ml	4,0ml	4,0ml
NaCl	-	-	-	37,4g	37,4g

Lithium-Citrat-Puffer

pH	2,20	2,55	3,05	3,10	4,10	4,80
Li^+	0,2N	0,2N	0,2N	0,55N	0,95N	0,95N
Li-citrat	18,8g	18,8g	18,8g	23,5g	23,5g	23,5g
Li-chlorid	-	-	-	12,8g	30,0g	30,0g
Phenol	1,0g	1,0g	1,0g	1,0g	1,0g	1,0g
Brij-35-Sol.	4,0ml	4,0ml	4,0ml	4,0ml	4,0ml	4,0ml

2.4.3.3.2. Puffer-Zusätze

Phenol:
Phenol verhindert als antimikrobiell wirksames Zusatzmittel das Wachstum von Pilzen und Bakterien. Die antimikrobiell wirksame Konzentration beträgt 0,1%.

Thiodiglycol:
Es verhindert die Oxidation von Methionin und Cystein. Die wirksame Konzentration beträgt 0,5%.

Methanol:
Mit Zugabe von Methanol wird die Trennung zwischen Threonin und Serin durch die unterschiedliche Löslichkeit in Methanol verbessert. Als Nebeneffekt wird die Ninhydrinreaktion der Aminosäuren Glutaminsäure und Asparaginsäure durch die Veresterung mit Methanol beeinträchtigt.

Methylcellulose:
Methylcellulose verbessert ebenfalls die Trennung von Threonin und Serin, beeinträchtigt aber nicht die Bestimmung von Glutaminsäure und Asparaginsäure.

Propanol-1:
Propanol-1 hat den gleichen Effekt auf Threonin und Serin wie Methanol und Methylcellulose. Bei Konzentrationen über 2% kommt es zu einer nennenswerten Verschlechterung der Glycin/Alanin-Auflösung und zu einer Beeinträchtigung der Trennung von Prolin und Glutaminsäure.

2.4.3.3.3. Auswahl der Puffersysteme

Natrium-citrat-Puffer ist im Allgemeinen nur geeignet für Proteinhydrolysate. Für die Analyse eines Aminosäurengemisches eignet sich ausschließlich Lithium-citrat-Puffer.

2.4.3.3.4. Ninhydrin-Reagenz

Ninhydrin wird leicht durch Luftsauerstoff oxidiert, so daß es stark seine Empfindlichkeit auf Aminosäuren verliert. Bei Ansatz der Ninhydrinlösung muß sauerstoffrei gearbeitet werden. Daher werden alle Flüssigkeiten vorher von gelöstem Sauerstoff durch intensive Begasung mit Stickstoffgas befreit.
Herstellung des Ninhydrin-Reagenz (auf 1000ml):

20g Ninhydrin
1,5g Hydrindantin
750ml Dimethylsulfoxid
250ml Lithiumacetat-Puffer (4molar, pH 5,2)

2.4.3.4. Auswertung

Die Konzentration der Aminosäure ist proportional zur Peakfläche. Die direkte Proportionalität zur Peakfläche ist bei photometrischer Messung durch die Extinktion von Ninhydrin-Komplex gegeben. Bei Fluoreszenzmethoden ist die Proportionalität durch die relative Fluoreszenz gegeben. Alle Messungen der Aminosäuren-Konzentrationen des Analysators müssen auf eine Standardmischung mit bekannten Aminosäurenkonzentrationen bezogen werden. Ein interner Standard dient dazu, die Ergebnisse der Standardprobe besser mit denen der Probe vergleichen zu können.
Es wird angenommen, daß der Verlauf eines Peaks einer Gauß-Funktion oder gauß-ähnlichen Funktion folgt. Diese Annahme trifft für die Peaks, die mit Hilfe einer Ionenaustauschsäule gewonnen werden, zu. Die Peakfläche wird zur Berechnung einem gleichseitigen Dreieck angenähert, so daß die Flächenberechnung erfolgen kann nach: $F_{Peak} = 1/2 \times g \times h$.

2.4.4. Analysemethoden der Pathologie

2.4.4.1. Beschreibung des Morphometers MOP AM-01

Das verwendete Morphometer MOP AM-01 ist ein elektronisches Meßgerät für die quantitative Bildanalyse. Das Gerät besteht aus einer elektronischen Zähl-und Speichereinheit mit eingebautem Mikroprozessor. Als Meßsystem wurde eine Gitterplatte mit zugehörigem Auswertestift (Optostift) verwendet. Mit diesem Meßsystem konnte das Punktzählverfahren, das für die histologischen Präparate verwendet wurde, zur Anwendung gebracht werden. Die zur Analyse verwendeten Gitter hatten folgende Abmessungen:

1. Anzahl der Testlinien: 100
2. Gitterabstand a_0: 1mm
3. Hilfslinienabstand: 6mm

4. Meßfeldfläche A_0: 10000 mm^2
5. Testpunktanzahl P_{Test}: 1600
6. Testlänge L_0: 10000 mm
7. effektive Testlänge $L_{Test} = \frac{L_0}{V^*} = \frac{10000\ mm}{400} = 25\ mm$

V* = Vergrößerung des ausgewerteten Bildes: 400fach

8. effektive Testfläche: $A_{Test} = \frac{A_0}{V^*} = \frac{10000\ mm^2}{160000} = 0{,}0625\ mm^2$

Das Gitterraster, das auf einem Leuchkasten aufgelegt war, wurde über ein seitliches am Mikroskop angebrachtes Spiegelsystem in das Gesichtsfeld des auszuwertenden Präparates eingespiegelt. Mit Hilfe des Optostiftes erfolgte das automatische Zählen der Trefferpunkte P_i durch Abtasten der innerhalb der Strukturbestandteile liegenden Strecken der Führungslinien.

2.4.4.2. Auswertung der histologischen Präparate

Analysiert wurde der jeweilige Verfettungsgrad der Lebergewebsproben unter den jeweiligen Versuchsbedingungen. Hierzu wurde die Anzahl bzw. die Ausdehnung der enstandenen Fettvakuolen mittels Punktzählverfahren ausgemessen. Es wurde vorausgesetzt, daß die Fettvakuolen im Gesichtsfeld flächenmäßig gleichverteilt sind. Unter dieser Annahme entsprach der Punktanteil P_{p_i} dem Flächenanteil A_{A_i}. Da auch die Entnahme der Gewebsproben standardisiert war und als repräsentativer Schnitt angesehen werden konnte, stellte der Punktanteil P_{P_i} auch ein Maß für den Volumenanteil V_{V_i} dar. Um eine statistisch bessere Aussage zu erzielen, wurden pro Gewebsprobe aus der Leber ca. 20 histologische Schnitte hergestellt. Pro Schnitt wurden 10 Gesichtsfelder morphometriert.
Berechnung: Der Punktanteil der Struktur ergibt sich aus der Summe der Trefferpunkte der Struktur dividiert durch die Gesamtzahl der Testpunktzahl:

$$P_{P_i} = \frac{\sum P_i \ (cm^3)}{n \cdot P_T(cm^3)}$$

$$P_{P_i} = \frac{\sum P_i}{10 \cdot 1600}$$

$$P_{P_i} = \frac{\sum P_i}{16000}$$

P_i = Anzahl der Trefferpunkte der Struktur i

P_T = Testpunktzahl der Testplatte = 1600 Punkte

n = Anzahl der ausgemessenen Gesichtsfelder (n = 10)

Bezieht man die oben gemachten Angaben über die Beziehung von P_{P_i} zu A_{A_i} und V_{V_i} mit in die Formel ein, so ergibt sich:

$$P_{P_i} = A_{A_i} = V_{V_i} = \frac{\sum P_i}{16000} \ (cm^0)$$

2.5. Statistik

Berechnet wurden der Median X und 95% Vertrauensgrenzen (x_l; x_r) (Campbell,1971; Dokumenta Geigy,1975); Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung der Stichprobe s und des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$ (Campbell,1971; Dokumenta Geigy,1975).

Als Test-Statistik wurde verwendet:

t-Test mit testspezifischen Variationen nach Campbell (1971); Varianzanalyse (Campbell,1971; Dokumenta Geigy,1975); SCHEFFE-Test für multiple Vergleiche (Sachs, 1972); Regressionsanalyse 1. und 2. Art (Campbell, 1971; Dokumenta Geigy,1975).

Die Signifikanzschranke wurde für $2\alpha = 0{,}05$ ($\alpha = 0{,}025$) festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der 72 Stunden-Dauerinfusionsversuche mit Infusionsgemischen aus Äthanol (12,5%), essentiellen Aminosäuren, Tryptophan, Nicotinamid und Fructose.

Bei dieser Versuchsgruppe war von besonderem Interesse die Beeinflussung der Verläufe von Blutalkoholspiegeln mittels oben genannter Substanzen bei einer Äthanoldosierung außerhalb des Fließgleichgewichtes. Gleichzeitig wurde das Verhalten von Glucose, Fructose und Lactat im Blut beobachtet und Parameter des Eiweiß- und Aminosäurenstoffwechsels, sowie des Lipidstoffwechsels in der Leber bestimmt.
Im Folgenden sollen für das Verständnis die Bezeichnungen für die Infusionsversuche erläutert werden:
Infusionsprogramm III/72: 12,5% Äthanol in Ringerlösung (Dosis: 0,46g/kg/h) über 72 Stunden infundiert.

Infusionsprogramm IV/72: 12,5% Äthanol (Dosis: 0,46g/kg/h) + 0,875% Tryptophan (Dosis: 0,0323g/kg/h) in 0,9% NaCl-Lösung über 72 Stunden infundiert.

Infusionsprogramm V/72: 12,5% Äthanol (Dosis: 0,46g/kg/h) + Gemisch aus essentiellen Aminosäuren (EAS) (Dosis: 0,2325g/kg/h Gesamtaminosäuren) über 72 Stunden infundiert.

Infusionsprogramm NA/72: 12,5% Äthanol (Dosis: 0,46g/kg/h) + Nicotinamid (Dosis: 0,0193g/kg/h) in Ringerlösung über 72 Stunden infundiert.

Infusionsprogramm F/72: 12,5% Äthanol (Dosis: 0,46g/kg/h) + 0,77% Fructose (Dosis: 0,0284g/kg/h) in Ringerlösung über 72 Stunden infundiert.

Infusionsprogramm F37,5/72: 12,5% Äthanol (Dosis: 0,46g/kg/h) + 37,5% Fructose (Dosis: 1,385g/kg/h) in Ringerlösung über 72 Stunden infundiert.

3.1.1. Verläufe der Blutalkoholkonzentrationen (Abb.2, Tab.1)

Vom Verlauf her lassen sich drei Gruppen beobachten: I. Gruppe (F37,5/72): Der Verlauf der Blutalkoholkonzentrationen befindet sich im Fließgleichgewicht über 72 Stunden und liegt in der Konzentration nicht über 0,5°/oo.

II. Gruppe (IV/72; V/72): Die Blutalkoholkonzentrationen befinden sich in den ersten 30 Stunden in einem Fließgleichgewicht. Von der 30. bis zur 48. Stunde zeigt sich ein Anstieg, der sich von der 48. bis zur 54. Stunde noch beschleunigt, so daß Blutalkoholkonzentrationen zwischen 1,5 - 2,0°/oo erreicht werden. Danach ist bis zur 72. Stunde ein Abfall der Blutalkoholkonzentrationen auf 1,5°/oo zu beobachten.

III. Gruppe (III/72; NA/72; F/72): Kontinuierlicher Anstieg der Blutalkoholkonzentrationen bis zur 48. Stunde auf 3,0 - 4,7°/oo. Von der 48. auf die 51. Stunde Abfall auf 2,5 - 3,5°/oo. Eine Ausnahme bildet Versuch F/72, in dem der Blutalkoholspiegel zunächst bis zur 51. Stunde kontinuierlich Ansteigt und erst von der 51. auf die 72. Stunde auf 1,6°/oo deutlich abfällt. Im Versuch III/72 fällt die Blutalkoholkonzentration von der 54. auf die 72.Stunde ab, während im Versuch NA/72 die Blutalkoholkonzentration bis zur 72. Stunde kontinuierlich auf 5°/oo ansteigt.

3.1.2. Verläufe der Blutglucosekonzentrationen (Abb.3, Tab.2)

Die Blutglucosekonzentrationen fast aller Versuche liegen dicht zusammen und zeigen, abgesehen von tageszeitlichen Schwankungen, kaum Veränderungen über 72 Stunden. Eine Ausnahme bildet der Versuch F37,5/72. Durch die massive Zufuhr von Fructose und den dadurch gesteigerten Umbau von Fructose zu Glucose steigt die

Glucosekonzentration von Infusionsbeginn bis zur 3. Stunde stark an ($2\alpha \leq 0{,}001$). Nach einem weiteren Anstieg der Glucosekonzentration von der 6. bis zur 24. Stunde um das 1,6fache, erfolgt ein Abfall bis zur 30. Stunde ($2\alpha \leq 0{,}05$) und von der 48. bis zur 72. Stunde ein erneuter Anstieg ($2\alpha \leq 0{,}01$).
Im Versuch F/72 fällt die Glucosekonzentration innerhalb der ersten 6 Stunden deutlich ab ($2\alpha \leq 0{,}05$).

3.1.3. Verläufe der Fructosekonzentrationen (Abb.4, Tab.3)

Die Fructosekonzentration im Versuch F/72 fällt von der 3. zur 51. Stunde hin ab ($2\alpha \leq 0{,}01$) und steigt bis zur 54. Stunde wieder an ($2\alpha \leq 0{,}01$).
Im Versuch F37,5/72 steigt die Fructosekonzentration von der 6. auf die 24. Stunde deutlich an ($2\alpha \leq 0{,}05$); sie fällt intermittierend zwischen der 30. und 48. Stunde ab ($2\alpha \leq 0{,}05$).

3.1.4. Verläufe der Lactatkonzentrationen (Abb.5, Tab.4)

Bei den Versuchen III/72, IV/72 und F37,5/72 steigen die Lactatkonzentrationen innerhalb der ersten 6 Stunden an ($2\alpha \leq 0{,}01$); im Versuch V/72 erfolgt der Anstieg verzögert zwischen der 6. und 24. Stunde ($2\alpha \leq 0{,}01$).
Lediglich Versuch F/72 zeigt innerhalb der ersten 3 Stunden einen Abfall der Lactatkonzentration ($2\alpha \leq 0{,}01$).
Ab der 30. Stunde zeigen sich Unterschiede im Verlauf der Lactatkonzentrationen der einzelnen Versuche.
Ein Anstieg der Lactatkonzentrationen ist im Versuch NA/72 und F/72 zwischen der 30. und 48. Stunde, sowie zwischen der 54. und 72. Stunde ($2\alpha \leq 0{,}001$) bzw. zwischen der 51. und 54. Stunde ($2\alpha \leq 0{,}01$) festzustellen. Im Versuch III/72 steigt die Lactatkonzentration zwischen der 51. und 54. Stunde an ($2\alpha \leq 0{,}01$), während im Versuch IV/72 die Lactatkonzentration abfällt ($2\alpha \leq 0{,}01$).

3.2. Ergebnisse der Infusionsversuche mit 48-Stunden Dauerinfusion einer 12,5% Äthanol-Lösung und anschließender 24 stündiger Infusion von Tryptophan, Gemisch aus essentiellen Aminosäuren und Ringerlösung.

Die Frage bei dieser Versuchsanordnung war, inwieweit die durch eine 48-Stunden-Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung hervorgerufenen morphologischen Veränderungen in der Rattenleber durch eine anschließende 24-stündige Infusion von Tryptophan, Gemisch aus essentiellen Aminosäuren (EAS) und Ringerlösung beeinflußt werden können. Gleichzeitig interessierten auch die Veränderungen der Serum-Aminosäuren und des Lipidstoffwechsels der Leber nach abruptem Absetzen von Alkohol nach chronischer Zufuhr bei gleichzeitiger Mangelernährung. Zusätzlich wurde das Verhalten der Blutalkoholspiegel, der Blutglucose und des Lactats verfolgt.
Zum Verständnis werden die Bezeichnungen der einzelnen Infusionsversuche erläutert:

Infusionsprogramm D/72: 48 stündige Dauerinfusion einer 12,5% Äthanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/h), anschließender Durstversuch über 24 Stunden. Dieser Versuch dient als Kontrolle für die Veränderungen bei Glucose, Lactat und Blutalkohol der anderen Infusionsversuche.

Infusionsprogramm I/72: 48 stündige Dauerinfusion einer 12,5% Äthanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/h), anschließend Infusion von Ringerlösung (Dosis: 3,7ml/kg/h) über 24 Stunden.

Infusionsprogramm II/72: 48 stündige Dauerinfusion einer 12,5% Äthanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/h), anschließend Infusion einer 1% Tryptophan-Lösung (Dosis: 0,0369g/kg/h) über 24 Stunden.

Infusionsprogramm EAS/72: 48 stündige Dauerinfusion

einer 12,5 Äthanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/h), anschließende Infusion eines Gemisches aus essentiellen Aminosäuren (EAS) (Dosis: 0,255g/kg/h) über 24 Stunden.

3.2.1. Beeinflussung der Blutalkoholkonzentrationen (Abb.6, Tab.5)

Es zeigt sich, daß die Blutalkoholkonzentrationen nach Absetzen der 48-stündigen Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung und anschließender Infusion verschiedener Substanzen und Substanzgemische linear über 8 Stunden abfällt. Dabei variiert die Abfallgeschwindigkeit der Blutalkoholkonzentration erheblich. Bezogen auf die Abfallgeschwindigkeit der Blutalkoholkonzentration von $0{,}164\,^{o}/oo\ h^{-1}$ im Kontrollversuch D/72 ist diese im Versuch I/72 um das 1,4fache ($0{,}299\,^{o}/oo\ h^{-1}$), im Versuch II/72 um das 3,9fache ($0{,}636\,^{o}/oo\ h^{-1}$) und im Versuch EAS/72 um das 1,7fache ($0{,}286\,^{o}/oo\ h^{-1}$) erhöht.

3.2.2. Beeinflussung der Blutglucosekonzentrationen (Abb.7, Tab.6)

Lediglich im Versuch EAS/72 steigt die Blutglucosekonzentration von der 48. auf die 56. Stunde deutlich an ($2\alpha \leq 0{,}05$). Bei den anderen Versuchen läßt sich keine oder nur eine geringe Veränderung nach Absetzen der Äthanol-Infusion beobachten.

3.2.3. Beeinflussung der Lactatkonzentrationen (Abb.8, Tab.7)

Nach Absetzen der Äthanol-Infusion läßt sich im Versuch I/72 und EAS/72 zwischen der 50. und 56. Stunde ein deutlicher Abfall ($2\alpha \leq 0{,}001$) der Lactatkonzentration beobachten, dem ein Anstieg ($2\alpha \leq 0{,}001$) zwischen der 54. und 56. Stunde folgt. In den Versuchen D/72 und II/72 findet sich zwischen der 48. und 56.

Stunde bzw. der 54. und 56. Stunde ein starker Anstieg ($2\alpha \leqq 0{,}001$) bzw. ($2\alpha \leqq 0{,}005$). Bei den Versuchen D/72, II/72 und EAS/72 bleiben die Lactatkonzentrationen von der 56. Stunde bis zum Infusionsende konstant; nur im Versuch I/72 steigt die Lactatkonzentration zum Infusionsende hin noch einmal deutlich an ($2\alpha \leqq 0{,}001$).

3.3. Ergebnisse der Stoffwechselparameter in Serum und Leber für die Infusionsversuche der 1. und 2. Versuchsgruppe

3.3.1. Eiweißstoffwechsel (Abb.9, Tab.8)

1. Versuchsgruppe: Es zeigt sich, daß die Applikation von Fructose in niedriger (F/72) wie auch in hoher Dosierung (F37,5/72) zusammen mit Äthanol das Gesamteiweiß im Serum ($2\alpha \leqq 0{,}05$) bzw. ($2\alpha \leqq 0{,}001$) erniedrigt. Eine deutliche Verminderung der Harnstoffkonzentration ist im Versuch F37,5/72 ($2\alpha \leqq 0{,}01$) zu beobachten. Wird Äthanol zusammen mit einem Gemisch aus essentiellen Aminosäuren (EAS) infundiert, so erhöht sich die Gesamteiweißkonzentration der Leber im Vergleich zu Versuch III/72 um das 3,7fache ($2\alpha \leqq 0{,}01$) und in Bezug auf den Referenzwert um das 2,4fache ($2\alpha \leqq 0{,}01$). Auch durch die gleichzeitige Infusion von Tryptophan und Äthanol (IV/72) steigt die Gesamteiweißkonzentration der Leber deutlich an ($2\alpha \leqq 0{,}01$).
2. Versuchsgruppe: Der Gesamtproteinbestand der Leber steigt auch 24 Stunden nach Absetzen der Äthanolinfusion bei anschließender Infusion von Tryptophan oder eines Gemisches aus essentiellen Aminosäuren nicht an. Im Versuch EAS/72 ist ein Anstieg der Harnstoffkonzentration um das 9,3fache gegenüber Versuch I/72 und um das 7,2fache gegenüber Infusionsversuch II/72 zu beobachten.

3.3.2. Lipidstoffwechsel der Leber
(Abb.10, Tab.8)

Die Beeinflussung des Triglyceridgehaltes der Leber durch die einzelnen Versuche der 1. Versuchsgruppe ergibt, daß sich im Versuch F37,5/72 (Fructose:Äthanol= 3:1) ein Anstieg der Triglyceridkonzentration um das 8,6fache gegenüber dem Referenzwert ($2\alpha \leqq 0,05$) bzw. um das 2,3fache ($2\alpha \leqq 0,05$) gegenüber dem Versuch III/72 zu beobachten ist. Insgesamt steigt der Triglyceridgehalt der Leber in der 1. Versuchsgruppe um das 3 - 4fache des Referenzwertes an. In der 2. Versuchsgruppe ist die Triglyceridkonzentration im Versuch II/72 gegenüber dem referenzwert ($2\alpha \leqq 0,05$), Versuch I/72 ($2\alpha \leqq 0,05$) und EAS/72 ($2\alpha \leqq 0,001$) erniedrigt (Abb.10) Nur im Versuch F37,5/72 ist der Cholesteringehalt (Tab.8, 8a) der Leber gegenüber allen anderen Werten deutlich erhöht ($2\alpha \leqq 0,001$). Die Konzentrationen der anderen Versuche beider Versuchsgruppen finden sich statistisch nicht verschieden.

3.4. Ergebnisse der Beeinflussung der Serum-Aminosäuren durch die Infusionsversuche der 1. und 2. Versuchsgruppe

3.4.1. Aminosäuren mit aliphatischer Seitenkette

Glycin: Eine Erniedrigung der Glycinkonzentration ($2\alpha \leqq 0,001$) ist im Versuch F37,5/72 im Vergleich zum Referenzwert zu beobachten (Tab.9, 9a).

Alanin: Eine deutliche Erhöhung der Konzenteation findet sich im Versuch F37,5/72 gegenüber F/72 ($2\alpha \leqq 0,001$). Die KOnzentration im Versuch NA/72 und F/72 ist gegenüber dem Referenzwert erniiedrigt ($2\alpha \leqq 0,001$ bzw. $2\alpha \leqq 0,01$) (Abb.11, Tab.9a).

Valin: Infolge der Zufuhr findet sich im Versuch V/72 und EAS/72 eine starke Erhöhung der Valinkonzentration gegenüber den anderen Versuchen ($2\alpha \leqq 0,001$). Die Va-

linkonzentration des Versuches F37,5/72 ist gegenüber der KOnzentration im Versuch F/72 und dem Referenzwert erniedrigt ($2\alpha \leq 0{,}001$ bzw. $2\alpha \leq 0{,}05$) (Tab.9a).

Leucin: Durch die Zufuhr von Leucin in den Versuchen V/72 und EAS/72 ist die Leucinkonzentration gegenüber den Konzentrationen der anderen Versuchen stark erhöht ($2\alpha \leq 0{,}001$). Darüberhinaus ist die Leucinkonzentration im Versuch F37,5/72 gegenüber F/72 ($2\alpha \leq 0{,}001$), III/72 ($2\alpha \leq 0{,}001$) und dem Referenzwert ($2\alpha \leq 0{,}001$) erniedrigt (Abb.12, Tab.9a).

Isoleucin: Obwohl Isoleucin im Versuch V/72 hochdosiert zugeführt wird, ist nur ein Unterschied zu den Konzentrationen des Versuches IV/72 ($2\alpha \leq 0{,}05$) und dem Referenzwert zu beobachten ($2\alpha \leq 0{,}01$). Die Isoleucinkonzentration im Versuch F37,5/72 ist gegenüber dem Versuch F/72 deutlich erniedrigt ($2\alpha \leq 0{,}001$)(Tab.9a).

3.4.2. Aminosäuren mit einer Hydroxylgruppe

Serin: Die Serinkonzentration ist im Versuch NA/72 gegenüber den Konzentrationen der übrigen Versuche und dem Referenzwert deutlich erniedrigt ($2\alpha \leq 0{,}001$). Serin ist im Versuch F37,5/72 gegenüber F/72 erhöht ($2\alpha \leq 0{,}05$), während es im Versuch III/72 gegenüber dem Referenzwert erniedrigt ist ($2\alpha \leq 0{,}05$)(Abb.13, Tab.9b).

Phosphoserin: Die Konzentrationen der Versuche III/72, NA/72 und F37,5/72 sind gegenüber dem Referenzwert deutlich erniedrigt ($2\alpha \leq 0{,}001$). Phosphoserin ist im Versuch V/72 gegenüber III/72, NA/72, F37,5/72 und F/72 erhöht ($2\alpha \leq 0{,}05$). Eine hohe Konzentration ist auch im Versuch EAS/72 zu beobachten (Abb.14, Tab.9b).

Threonin: Durch die Zufuhr von Threonin in der Versuchen V/72 und EAS/72 steigt die Konzentration an ($2\alpha \leq 0{,}001$). Gegenüber dem Referenzwert ist Threonin im Versuch III/72 ($2\alpha \leq 0{,}01$), F/72 ($2\alpha \leq 0{,}05$), IV/72 ($2\alpha \leq 0{,}05$) und NA/72 ($2\alpha \leq 0{,}001$) erniedrigt. Die

Threoninkonzentration im Versuch F37,5/72 ist gegenüber dem Versuch F/72 erhöht ($2\alpha \leq 0{,}001$) (Abb.15, Tab.9b).

α-Aminobuttersäure: Im Versuch F /72 liegt die Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze. Die Konzentration ist im Versuch V/72 erhöht ($2\alpha \leq 0{,}01$). In der 2. Versuchsgruppe ist die α-Aminobuttersäure im Versuch EAS/72 gegenüber dem Referenzwert, I/72 und II/72 deutlich erhöht ($2\alpha \leq 0{,}001$); im Vergleich zum Referenzwert ist die Konzentration im Versuch II/72 erniedrigt ($2\alpha \leq 0{,}05$) (Abb.16, Tab.9b).

3.4.3. Monoaminodicarbonsäuren und ihre Amide

Asparaginsäure: Die Konzentration im Versuch NA/72 ist lediglich gegenüber der Konzentration der Versuche V/72 ($2\alpha \leq 0{,}01$), F/72 ($2\alpha \leq 0{,}05$) und dem Referenzwert ($2\alpha \leq 0{,}01$) erniedrigt (Tab.9b).

Asparagin: Die Konzentration des Versuches V/72 ist gegenüber den KOnzentrationen in IV/72 ($2\alpha \leq 0{,}01$) und NA/72 ($2\alpha \leq 0{,}01$) erhöht (Abb.17, Tab.9b). In der 2. Versuchsgruppe ist die Asparaginkonzentration im Versuch EAS/72 gegenüber Versuch I/72 ($2\alpha \leq 0{,}001$) und II/72 ($2\alpha \leq 0{,}01$) deutlich erhöht (Abb.17, Tab.9c).

Glutaminsäure und Glutamin: Zwischen den Konzentrationen der Versuche beider Versuchsgruppen lassen sich statistisch keine Unterschiede feststellen (Tab.9c).

3.4.4. Schwefelhaltige Aminosäuren

Methionin: Durch die Zufuhr von Methionin in den Versuchen V/72 und EAS/72 steigt die Konzentration stark an. Hingegen ist die Konzentration im Versuch NA/72 gegenüber dem Referenzwert ($2\alpha \leq 0{,}01$), III/72 ($2\alpha \leq 0{,}01$), IV/72 ($2\alpha \leq 0{,}01$) und F37,5/72 ($2\alpha \leq 0{,}01$) erniedrigt. Zusätzlich ist die Methioninkonzentration im Versuch F37,5/72 gegenüber F/72 deutlich erniedrigt ($2\alpha \leq 0{,}01$) (Abb.18, Tab.9c).

Cystein: Infolge der erhöhten Umsetzung steigen die Cysteinkonzentrationen der Versuche V/72 und EAS/72 um das 2,3fache gegenüber den Konzentrationen der übrigen Versuche an (Tab.9c).
Taurin: Taurin ist ein Abbauprodukt von Cystein. Infolge des vermehrten Angebotes von Cystein in den Versuchen V/72 und EAS/72 ist die Konzentration von Taurin in V/72 gegenüber den Versuchen NA/72, F37,5/72 und dem Referenzwert erhöht ($2\alpha \leq 0{,}01$). Die Konzentration im Versuch EAS/72 ist gegenüber I/72 und II/72 um das 4,6fache erhöht (Tab.9d).

3.4.5. Aminosäuren mit aromatischer Seitenkette

Phenylalanin: Nur im Versuch V/72 steigt infolge Zufuhr von Phenylalanin die Konzentration gegenüber den Versuchen der 1. Versuchsgruppe und dem Referenzwert an ($2\alpha \leq 0{,}01$) (Tab.9d).

Tyrosin: Tyrosin ist als Stoffwechselprodukt des Phenylalanin im Versuch V/72 gegenüber Referenzwert ($2\alpha \leq 0{,}001$), III/72 ($2\alpha \leq 0{,}001$), F/72 ($2\alpha \leq 0{,}02$) und F37,5/72 ($2\alpha \leq 0{,}001$) deutlich erhöht; ebenso ist auch die Tyrosinkonzentration in IV/72 gegenüber dem Referenzwert erhöht ($2\alpha \leq 0{,}05$) (Tab.9d).

Tryptophan: Infolge der Zufuhr von Tryptophan im Versuch IV/72 steigt die Tryptophankonzentration um das 1,9 - 2,6fache gegenüber den anderen Versuchen an. Nur die Tryptophankonzentration im Versuch NA/72 ist gegenüber dem Referenzwert erniedrigt ($2\alpha \leq 0{,}02$). Die Konzentration in II/72 ist ebenfalls infolge Tryptophanzufuhr gegenüber I/72 und EAS/72 erhöht ($2\alpha \leq 0{,}05$) Tab.9d).

Histidin: Lediglich im Versuch V/72 und EAS/72 finden sich erhöhte Konzentrationen ($2\alpha \leq 0{,}05$) infolge der Histidinzufuhr. Die übrigen Versuche zeigen keine Beeinflussung der Konzentration (Tab.9d).

3.4.6. Zyklische Aminosäuren

Prolin: Im Versuch V/72 steigt die Konzentration gegenüber dem Referenzwert ($2\alpha \leq 0,05$) und den übrigen Versuchen der 1.Versuchsgruppe an ($2\alpha \leq 0,01$), obwohl kein Prolin zugeführt wurde. Prolin ist im Versuch F/72 und IV/72 gegenüber dem Referenzwert erniedrigt ($2\alpha \leq 0,05$) (Abb.19,Tab.9e). Die Konzentration in Versuch F37,5/72 ist gegenüber F/72 erhöht ($2\alpha \leq 0,001$). In der 2.Versuchsgruppe ist die Konzentration in II/72 gegenüber I/72 und EAS/72 erniedrigt ($2\alpha \leq 0,05$) (Abb.19,Tab.9e).

3.4.7. Aminosäuren mit einer ε-Amino-bzw. δ-Guanidino-gruppe

Arginin: Die Konzentration im Versuch NA/72 ist im Vergleich zu den Werten der Versuche IV/72 ($2\alpha \leq 0,01$), F/72 ($2\alpha \leq 0,05$), III/72 ($2\alpha \leq 0,01$) und dem Referenzwert ($2\alpha \leq 0,05$) erniedrigt (Tab.9d).

Lysin: Nur die Konzentration in F37,5/72 ist gegenüber F/72 deutlich erhöht ($2\alpha \leq 0,001$). Obwohl in V/72 Lysin in großer Menge zugeführt wird, läßt sich kein Anstieg der Konzentration feststellen. Die Konzentration in EAS/72 ist infolge der Zufuhr von Lysin nach Absetzen einer 48stündigen Äthanolinfusion gegenüber I/72 und II/72 erhöht ($2\alpha \leq 0,05$) (Tab.9e).

3.4.8. Stickstoffhaltige Substanzen

Ammoniak: Insgesamt steigen die Ammoniak-Konzentrationen gegenüber dem Referenzwert deutlich an ($2\alpha \leq 0,001$). Innerhalb der 1.Versuchsgruppe bestehen keine wesentlichen Unterschiede der Konzentrationen. Im Versuch EAS/72 ist die Konzentration im Vergleich zu I/72 und II/72 deutlich erniedrigt ($2\alpha \leq 0,05$) (Tab.9e).

Ornithin: Die Ornithinkonzentration ist in Versuch

V/72 gegenüber den Konzentrationen der anderen Versuche der 1. Versuchsgruppe deutlich erhöht ($2\alpha \leq 0,01$), ebenso ist auch in der 2. Versuchsgruppe die Konzentration im Versuch EAS/72 gegenüber Versuch I/72 ($2\alpha \leq 0,01$) und II/72 ($2\alpha \leq 0,05$) erhöht (Tab.9d).

Citrullin: Die Citrullinkonzentrationen der 1. Versuchsgruppe sind in Bezug auf den Referenzwert erniedrigt ($2\alpha \leq 0,001$), jedoch bestehen zwischen den einzelnen Werten keine Unterschiede. In der 2. Versuchsgruppe ist die Konzentration in EAS/72 gegenüber I/72 und II/72 erhöht ($2\alpha \leq 0,05$) (Tab.9d).

3.5. Ergebnisse der Veränderungen von Stoffwechselparametern unter einer 72 Stunden-Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung

3.5.1. Eiweißstoffwechsel

Bis zur 24. Stunde bleibt die Eiweißserumkonzentration konstant und fällt erst von der 24. zur 48. Stunde ab ($2\alpha \leq 0,02$) (Abb.20, Tab.10).
Das Gesamteiweiß in der Leber fällt innerhalb der ersten 6 Stunden deutlich ab ($2\alpha \leq 0,001$). Nach einem intermittierenden Anstieg zur 24. Stunde hin folgt ein Anstieg ($2\alpha \leq 0,05$), dem bis Infusionsende ein erneuter Abfall folgt ($2\alpha \leq 0,005$) (Abb.20, Tab.10).
Die Harnstoffkonzentration zeigt außer einer leichten Erniedrigung zwischen Infusionsbeginn und 6. Stunde keine wesentlichen Veränderungen im Verlauf (Tab.10).

3.5.2. Lipidstoffwechsel im Serum und in der Leber

Von Infusionsbeginn bis zur 3. Stunde steigt die Konzentration der freien Fettsäuren (Abb.21, Tab.10) an ($2\alpha \leq 0,005$) und fällt zur 6. Stunde hin deutlich ab ($2\alpha \leq 0,001$). Danach erfolgt ein erneuter Anstieg bis zur 24. Stunde ($2\alpha \leq 0,001$), dem bis zum Infusionsende ein erneuter Konzentrationsabfall folgt ($2\alpha \leq 0,001$).

Die Triglyceridkonzentration in der Leber (Abb.22, Tab.10) steigt in den ersten 6 Stunden deutlich an ($2\alpha \leqq 0{,}005$). Danach erfolgt nur noch ein leichter kontinuierlicher Anstieg bis zum Infusionsende. Der Triglyceridgehalt der Leber nimmt innerhalb von 72 Stunden um das 3,7fache des Ausgangswertes zu.
Die Cholesterinkonzentration zeigt über 72 Stunden nur geringe Schwankungen in ihrem Verlauf (Tab.10).

3.6. Ergebnisse der Veränderungen der Serumaminosäuren unter einer 72-Stunden-Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung

3.6.1. Aminosäuren mit aliphatischer Seitenkette

Glycin und Alanin: (Abb.23, Tab.11a) fallen bis zur 3.Stunde in ihrer Konzentration ab (Glycin: $2\alpha \leqq 0{,}02$; Alanin: $2\alpha \leqq 0{,}05$). Ihr Verlauf ist bis Infusionsende annähernd konstant und parallel.

Valin, Leucin und Isoleucin:(Abb.24, Tab.11a) fallen bis zur 3.Stunde deutlich ab (Valin: $2\alpha \leqq 0{,}002$; Leucin: $2\alpha \leqq 0{,}05$; Isoleucin: $2\alpha \leqq 0{,}005$). Danach steigen die Konzentrationen von Valin und Leucin bis zur 72.Stunde deutlich an (Valin: $2\alpha \leqq 0{,}05$; Leucin: $2\alpha \leqq 0{,}01$), während die Konzentration von Isoleucin sich nicht mehr verändert.

3.6.2. Aminosäuren mit einer Hydroxylgruppe und ihre Stoffwechselprodukte

Serin und Threonin (Abb.25, Tab.11b) zeigen einen parallelen Konzentrationsverlauf. Zur 3.Stunde hin fallen die Konzentrationen deutlich ab ($2\alpha \leqq 0{,}001$) und bleiben bis zum Infusionsende konstant.
Phosphoserin (Abb.25, Tab.11b) zeigt einen deutlichen Konzentrationsabfall bis zur 6.Stunde ($2\alpha \leqq 0{,}001$). Es folgt bis zur 48.Stunde ein Anstieg ($2\alpha \leqq 0{,}05$)

.

und bis zum Infusionsende ein erneuter Abfall ($2\alpha \leq 0{,}05$).

α-Aminobuttersäure steigt bis zur 3. Stunde deutlich an ($2\alpha \leq 0{,}001$) und fällt von der 24. zur 48. Stunde hin ab ($2\alpha \leq 0{,}05$). Die Konzentration bleibt danach bis zum Infusionsende konstant (Abb.25, Tab.11b).

3.6.3. Monoaminodicarbonsäuren und ihre Amide

Asparaginsäure und Asparagin (Abb.26, Tab.11b, 11c) zeigen in den ersten 6 Stunden einen deutlichen Abfall der Konzentration ($2\alpha \leq 0{,}05$). Während Asparaginsäure bis zur 24. Stunde ansteigt ($2\alpha \leq 0{,}001$) und danach bis Infusionsende konstant bleibt, fällt die Asparaginkonzentration bis zur 24. Stunde auf 1/33 des Ausgangswertes ab und steigt bis zum Infusionsende wieder deutlich an.

Glutaminsäure und Glutamin (Abb.27, Tab.11c) fallen bis zur 3. Stunde ab ($2\alpha \leq 0{,}05$ bzw. $2\alpha \leq 0{,}001$). Von der 6. bis 24. Stunde zeigt sich ein Anstieg ($2\alpha \leq 0{,}02$), dem ein konstanter Verlauf der Glutaminsäurenkonzentration bis zum Infusionsende folgt. Glutamin zeigt ab der 6. Stunde einen leichten aber kontinuierlichen Abfall seiner Konzentration bis Infusionsende.

3.6.4. Schwefelhaltige Aminosäuren

Methionin (Abb.28, Tab.11c) zeigt einen Abfall seiner Konzentration bis zur 6. Stunde ($2\alpha \leq 0{,}01$) und einen anschließend konstanten Verlauf bis Infusionsende.

Cystein (Abb.28, Tab.11c) zeigt im ganzen Verlauf nur geringe Veränderungen.

Taurin (Abb.28, Tab.11) fällt innerhalb der ersten 3 Stunden ab ($2\alpha \leq 0{,}02$). Die Konzentration steigt von der 6. bis 48. Stunde an ($2\alpha \leq 0{,}005$) und bleibt bis zur 72. Stunde konstant.

3.6.5. Aminosäuren mit aromatischer Seitenkette

Phenylalanin und Tyrosin (Abb.29, Tab.11d) zeigen in ihrem Verlauf nur geringe Veränderungen über 72 Stunden.

Tryptophan und Histidin (Abb.29, Tab.11d) steigen in den ersten 3 Stunden an (Tryptophan: $2\alpha \leqq 0,05$; Histidin: $2\alpha \leqq 0,02$). Danach fällt die Trpytophankonzentration bis zur 6. Stunde ab ($2\alpha \leqq 0,05$), danach erfolgt ein leichter kontinuierlicher Abfall bis zum Infusionsende um 1/3 des Ausgangswertes. Histidin zeigt bis Infusionsende nur geringe Veränderungen.

3.6.6. Zyklische Aminosäuren

Prolin (Abb.30, Tab.11) fällt bis zur 6. Stunde um 1/3 des Ausgangswertes ab; es folgt ein Anstieg bis zur 48. Stunde ($2\alpha \leqq 0,05$) und ein leichter Abfall bis zur 72. Stunde.

3.6.7. Aminosäuren mit einer δ-Guanidino- bzw. ε-Amino-Gruppe

Lysin und Arginin (Abb.31, Tab.11e) fallen innerhalb der ersten 3 Stunden deutlich ab (Lysin: $2\alpha \leqq 0,02$; Arginin: $2\alpha \leqq 0,05$). Danach zeigen beide Aminosäuren nur noch geringe Veränderungen im Verlauf.

3.6.8. Stickstoffhaltige Substanzen

Ammoniak (Abb.31a, Tab.11e) steigt von Infusionsbeginn bis Infusionsende kontinuierlich an ($2\alpha \leqq 0,05$).

Citrullin und Ornithin (Abb.31 a, Tab.11e) zeigen größere jedoch statistisch nicht faßbare Veränderungen über 72 Stunden.

3.7. Ergebnisse der pathologisch - anatomischen Analysen.

3.7.1. Fragestellungen

Bei der Bearbeitung der pathologisch - anatomischen Analysen soll versucht werden, folgende Fragen zu beantworten:

1. Welche Ergebnisse zeigen sich bei der morphometrischen Auswertung der histologischen Schnitte aus Rattenleber der verschiedenen Infusionsversuche hinsichtlich der morphometrischen Verfettungsgrade der Rattenleber?
2. Gibt es einen mathematisch faßbaren Zusammenhang zwischen dem morphometrisch gemessenen Ausmaß der Verfettung der Rattenleber aus den jeweiligen Infusionsversuchen und dem gleichzeitig aus denselben Rattenlebern biochemisch gemessenen Triglyceridgehalt?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem morphometrisch faßbaren Verfettungsgrad der Rattenlebern und ihrem biochemisch gemessenen Triglyceridgehalt unter der Bedingung einer 72h-Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung (Dosis:0,46g/kgKG/h)?
4. Wie ist die Zunahme der morphometrisch ermittelten Verfettung und des Triglyceridgehaltes in den Rattenlebern gegenüber der Zeit unter der Bedingung einer 72h-Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol - Lösung (Dosis: 0,46g/kg/h) mathematisch zu beschreiben?
5. Besteht ein mathematisch faßbarer Zusammenhang beider Parameter gegenüber der Zeit?
6. Läßt sich ein quantitatives Maß für die Beurteilung der Veränderungen in den Rattenlebern unter den einzelnen Bedingungen der Infusionsversuche aufgrund der Daten der morphometrisch und biochemischen Analysedaten erarbeiten?

3.7.2. Ergebnisse

3.7.2.1. Morphometrische Ergebnisse der Infusionsversuche (Abb.32, Tab.12)

Innerhalb der 1. Versuchsgruppe weist der Versuch V/72 den niedrigtsten Verfettungsgrad auf. Im Vergleich zu Versuch III/72 sind die Ergebnisse der Versuche IV/72, V/72 und NA/72 deutlich erniedrigt ($2\alpha \leq 0{,}001$). In der 2. Versuchsgruppe ist der Verfettungsgrad in Versuch EAS/72 der niedrigste Wert der Versuchsgruppe.

3.7.2.2. Zusammenhang zwischen morphometrischen und biochemischen Analysedaten der Infusionsversuche und der 72 Stunden-Dauerinfusion mit 12,5%iger Äthanol-Lösung (Abb.33, Abb.34, Tab.12, Tab.13; Tafel 1 und 2)

Der Zusammenhang zwischen morphometrischen und biochemischen Analysedaten ist hoch ($r = 0{,}9057$; $2P = 0{,}99$). Wie die Darstellung zeigt, klaffen diese nur wenig auseinander.

Zur Frage des Zusammenhanges zwischen morphometrischen und biochemischen Analysedaten einer 72 Stunden-Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung, ergab sich ein enger Zusammenhang beider Parameter ($r = 0{,}9261$; $2P = 0{,}99$), so daß angenommen werden kann, daß zwischen den Parametern ein gesetzmäßiger Zusammenhang bestehen muß.

3.7.2.3. Zunahme des morphometrisch und biochemisch ermittelten Verfettungsgrades unter einer 72 Stunden-Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung (Abb.35, Tab.13, Tafel 3 und 4)

Die mathematische Analyse ergab, daß folgender Zusammenhang zwischen morphometrisch ermitteltem Verfettungsgrad und der Zeit besteht:

$$y(\text{Vol\%}) = 1{,}578504\ t^{0{,}5} + 0{,}3033 \quad (r = 0{,}972889;\ 2P = 0{,}999)$$

Für den Zusammenhang zwischen biochemisch ermittelten Verfettungsgrad und der Zeit fand sich:

$y(Gew\%) = 1{,}1264\ t^{0,25} + 0{,}8678982$ ($r = 0{,}96202$; $2P = 0{,}999$).

Die Gleichungen sagen aus, daß der morphometrisch gemessene Verfettungsgrad über 72 Stunden unter einer 12,5%igen Äthanol-Lösung mit der Quadratwurzel, der biochemisch ermittelte Triglyceridgehalt mit der 4. Wurzel, d.h. mit der Quadratwurzel aus der Quadratwurzel zunimmt.

3.7.2.4. Zusammenhang der morphometrischen und biochemischen Analysedaten untereinander und gegenüber der Zeit (Abb.36, Tab.14, Tafel5)

Es seien die folgenden Gleichungen gegenübergestellt:

Gl.I $y_1 = Vol\% = a\ t^{0,5}$; $Vol\% = V$

Gl.II $y_2 = Gew\% = b\ t^{0,25}$; $Gew\% = G$

Durch Quadrieren von Gl.II ergibt sich:

$y_2 = b\ t^{0,25}\ /(\ )^2$; $y_2^2 = b^2\ t^{0,5}$ (Gl.IIa)

Somit hat Gl.IIa die gleiche Form, wie Gl.I. Multipliziert man Gl.I mit Gl.IIa, so erhält man:

$y_1(Vol\%) \times y_2^2(Gew\%) = a\ t^{0,5} \times b^2\ t^{0,5}$

$V \times G^2 = a\ b^2\ t$ (Gl.III)

Auf der linken Seite der Gleichung ergibt sich ein zusammengesetzter Ausdruck, auf der rechten Seite der Gleichung ein algebraischer Ausdruck, der eine Gerade beschreibt. Die Übertragung dieses mathematischen Ausdruckes auf die biochemischen und morphometrischen Analysedaten einer 72 Stunden-Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung ergab die mathematisch geforderte Gerade (Abb.36) ($r = 0{,}9956$).
Die Beziehung $V \times G^2$ wird als "Verfettungsindex" (V.I.) bezeichnet. Dieser Index gibt an, wie hoch das Ausmaß der Verfettung von Rattenlebern in einem bestimmten Infusionsversuch im Vergleich mit der Ver-

fettung ist, die unter einer 12,5%igen Äthanol-Lösung als 72 Stunden-Dauerinfusion an Rattenlebern entsteht. Vergleich wird als Zeitmaß in Stunden angegeben.

3.7.2.5. Ergebnisse der quantitativen Analyse (Abb.37, Abb.38, Tab.15, Tab.16)

In der 1. Versuchsgruppe zeigt sich, daß der Versuch NA/72 den günstigsten V.I. aufweist und der Versuch F37,5/72 den höchsten V.I. aufweist. Am zweitgünstigsten liegt der Versuch V/72, wobei der V.I. etwa 1,5 fach höher liegt im Vergleich zu Versuch NA/72. Der V.I. des Versuches IV/72 liegt 2mal so hoch wie der von NA/72. Der V.I. des Versuches F/72 ist 2,4mal so hoch, wie der V.I. von NA/72 und der V.I. von Versuch F37,5/72 36mal so hoch (Abb.37).
In der 2. Versuchsgruppe (Abb.38) zeigt die anschließende Infusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung pro infusione nach 48 stündiger Infusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung (Versuch II/72) das bei weitem günstigste Ergebnis des V.I. (V.I. = 0,08152/0,024h). Das ungünstigste Ergebnis zeigt die anschließende 24-Stunden Infusion einer Ringerlösung (V.I. = 2,396/0,690h). Eine sich anschließende EAS-Infusion erbrachte ein günstiges Ergebnis (V.I. = 0,4718/0,136h).
Im Vergleich zum V.I. des Versuches II/72 ist der V.I. im Versuch EAS/72 6fach, der V.I. des Versuches I/72 29fach erhöht.
Es läßt sich somit zeigen, daß in der Frage der Regenerationsunterstützung der Leber nach Belastung mit Alkohol im Tierversuch eine 1%ige Tryptophan-Lösung die günstigste Wirkung gezeigt hat. Wird Äthanol zusammen mit EAS bzw. Tryptophan infundiert, so weisen die V.I. auf eine relativ gute Abschirmung der Leber gegenüber der toxischen Wirkung von Äthanol hin.

3.7.3. Elektronenmikroskopische Aufnahmen zu den einzelnen Infusionsversuchen

Die auf Seite 52 dargestellten Ergebnisse können nur dann umfassend verstanden werden, wenn zugleich die Veränderungen auf intrazellulärer Ebene beobachtet werden.
Aufgrund technischer Schwierigkeiten konnten nicht zu jedem Versuch auch elektronenmikroskopische Aufnahmen angefertigt werden; jedoch sind die entscheidenden Aufnahmen von Tryptophan und EAS vorhanden.

3.7.3.1. Referenzwert (Foto 1)

Die Leberzellen sind völlig glycogenfrei; die Kerne sind regelrecht. Das rauhe und glatte ER* ist vesikuliert. Die Mitochondrien sind teilweise bizarr verformt; die Cristae sind erhalten. An den übrigen Organellen sind keine pathologischen Veränderungen vorhanden. Einzelne Leberzellen zeigen kleine Fett-Tropfen.

3.7.3.2. 12,5%ige Äthanol-Lösung über 6 Stunden infundiert (Foto 2, Foto 3)

Die Leberzellen sind glycogenfrei. Ein Teil der Zellen enthält leicht vergrößerte Mitochondrien mit etwas aufgehellter Matrix, aber noch erhaltenen Cristae. Ein Teil der Leberzellen zeigt stark vergrößerte, vacuoläre Mitochondrien mit zerstörten Cristae. Das rauhe ER ist parallel ausgerichtet, die Ribosomen sind regelrecht. Einzelne Verbände sind leicht erweitert. In einzelnen Leberzellen befindet sich auch wenig dilatiertes glattes ER. Fast alle Zellen enthalten bereits mittelgroße Fettvakuolen. In den Zellen mit extrem geschädigten Mitochondrien finden sich Kerne mit deutlich verklumptem Randchromatin (beginnende Zellnekrose). Die übrigen Zellorganellen sind ohne pathologischen Befund.

* ER = endoplasmatisches Retikulum

3.7.3.3. 12,5%ige Äthanol-Lösung über 48 Stunden infundiert (Foto 4, Foto 5)

Zahlreiche Leberzellen zeigen hochgradig geschwollene und vacuolär degenerierte Mitochondrien mit zerstörten Cristae. Weiterhin sieht man in diesen Zellen beginnende Kernpyknosen. Die Zellen enthalten mittelgroße und z.T. auch sehr große Fettvakuolen. Das endoplasmatische Retikulum ist weitgehend aufgelöst und kaum noch parallel ausgerichtet mit intakten Ribosomen; teilweise vakuolisiert. In diesen Zellen ist auch vakuolisiertes glattes ER vorhanden. In den Hepatozyten finden sich stets deutlich aktivierte Golgi-Felder, in deren Vesikel z.T. elektronendichtes Material (evtl. Prälipide?) vorhanden ist. In der Nachbarschaft dieser Struktur sind die Lysosomen leicht vermehrt. An wenigen Stellen findet sich angedeutet eine Abspaltung von Ribosomen von dem rauhen ER, die sich in Gruppen daneben anordnen.

3.7.3.4. 12,5%ige Äthanol-Lösung über 72 Stunden infundiert (Foto 6)

Die Leberzellen enthalten sehr große Fett-Tropfen. Einzelne Leberzellen weisen pyknotische Zellkerne auf (Die Tiere mit stark geschädigten Lebern sind zu einem früheren Zeitpunkt verstorben, so daß von diesen keine Aufnahmen wegen der Überlagerung von Verwesungsprozessen mehr möglich waren.) Es findet sich ein dilatiertes, teils nicht dilatiertes ER. In diesen Zellen zeigt sich jedoch ein deutlich "aufgelöstes" rauhes ER, das sich in Wirbeln und nur ausnahmsweise in parallelen Strängen anordnet. Die Mitochondrien sind etwas vergrößert, die Matrix ist leicht aufgehellt; die Cristae sind intakt. Einzelne Exemplare sind deutlich dysmorph. Pro Zelle erscheint die Menge an Mitochondrien vermehrt (Adaptationsvorgänge?) Weiterhin findet man Zellen mit aktivierten Golgi-Zonen. An den übrigen Organellen sind keine

pathologischen Veränderungen nachweisbar.

3.7.3.5. Infusionsversuch II/72 (Foto 8, Foto 9)

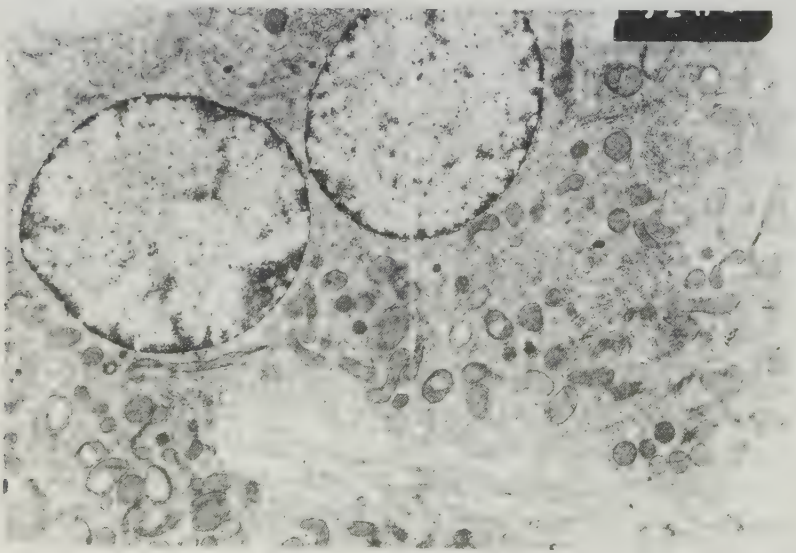
Glycogenfreie Hepatozyten ohne wesentliche Fett-Tropfen. Die Mitochondrien sind durchweg vergrößert mit aufgehellter Matrix. Die Cristae sind überwiegend erhalten. Kernpyknosen sind nicht nachweisbar. Das rauhe ER ist teils aufgelöst, jedoch nicht so starr, wie bei Äthanol alleine infundiert, teils in kurzen Verbänden parallel geschichtet. Die Ribosomen sind regelrecht. Das glatte ER ist feinvesikuliert. In den Mitochondrien ist eine flockige Akkumulation von Calcium nachweisbar. Die Golgi-Felder sind wenig prominent. An den übrigen Organellen kein pathologischer Befund nachweisbar.

3.7.3.6. Infusionsprogramm V/72 (Foto 11)
Die Leberzellen enthalten kleine und mittelgroße Fett-tropfen; sie sind glycogenfrei. Die Mitochondrien sind leicht vergrößert, die Matrix im wesentlichen dunkel. Die Cristae sind erhalten. Das rauhe ER ist überwiegend aufgelöst, nur selten parallel angeordnet und nicht erweitert. Das glatte ER ist regelrecht. Viele freie Ribosomen liegen in Vierer-Grüppchen beieinander. Die Golgi-Felder sind regelrecht. Peroxysomen sind etwas prominent, aber regelrecht. Nur wenige kleine Peroxysomen sind vorhanden.

3.7.3.7. Infusionsversuch F37,5/72 (ohne Foto)

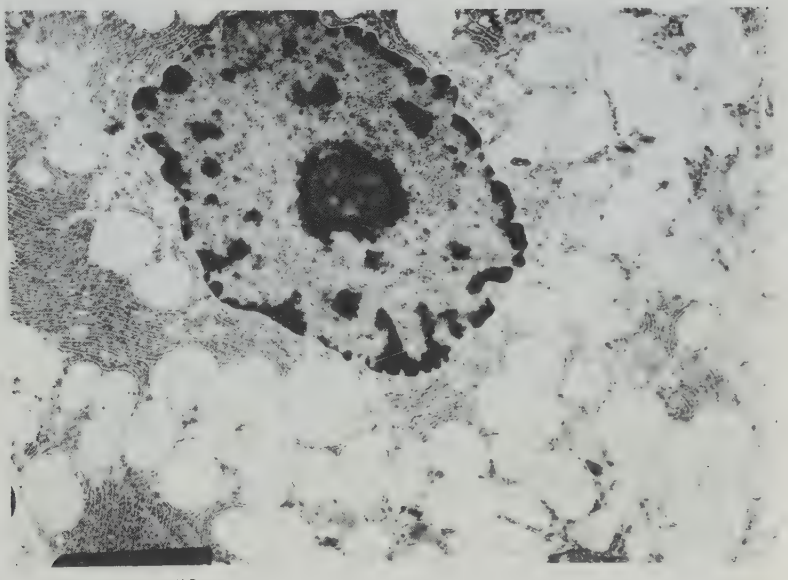
Glycogenfreie Leberzellen. Extrem verfettete Leberzellen mit zahllosen großen und mittelgroßen Fett-tropfen. Die Mitochondrien sind gut erhalten, klein, mit dunkler Matrix und erhaltenen Cristae, die leicht erweitert sind. Das rauhe ER ist überwiegend aufgelöst, nicht vesikuliert; das glatte ER ist regelrecht.

Foto 1: Referenzwert; Rattenleber am Infusionsbeginn



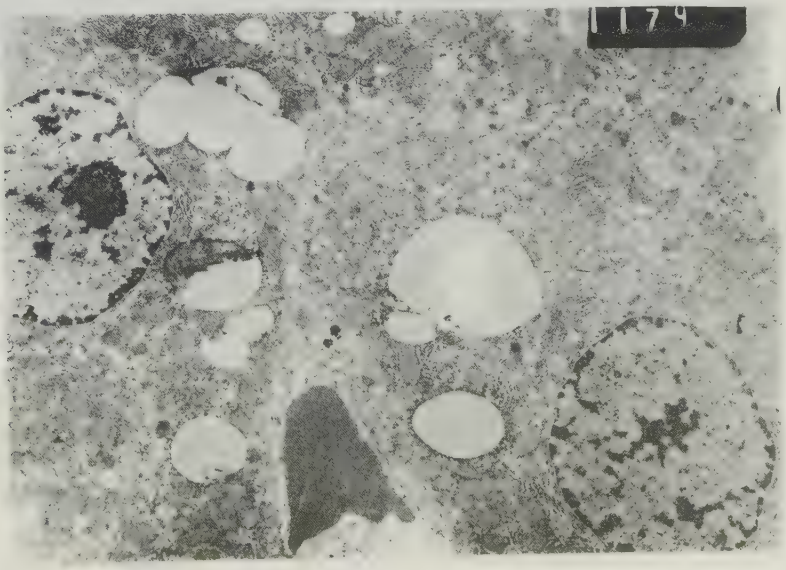
5000 fache Vergrößerung

Foto 2: 12,5%ige Äthanol-Lösung über 6 Stunden infundiert



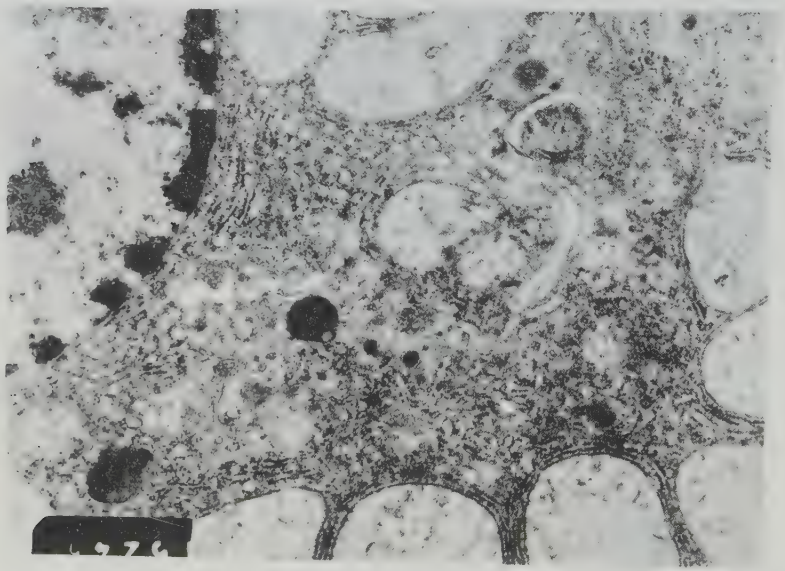
5000 fache Vergrößerung

Foto 3: 12,5%ige Äthanol- Lösung über 6 Stunden infundiert



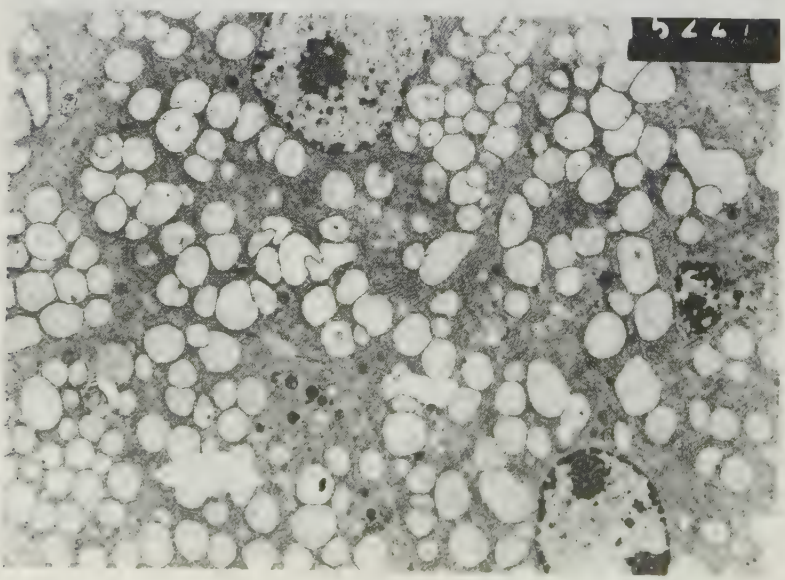
5000 fache Vergrößerung

Foto 4: 12,5%ige Äthanol -Lösung über 48 Stunden infundiert



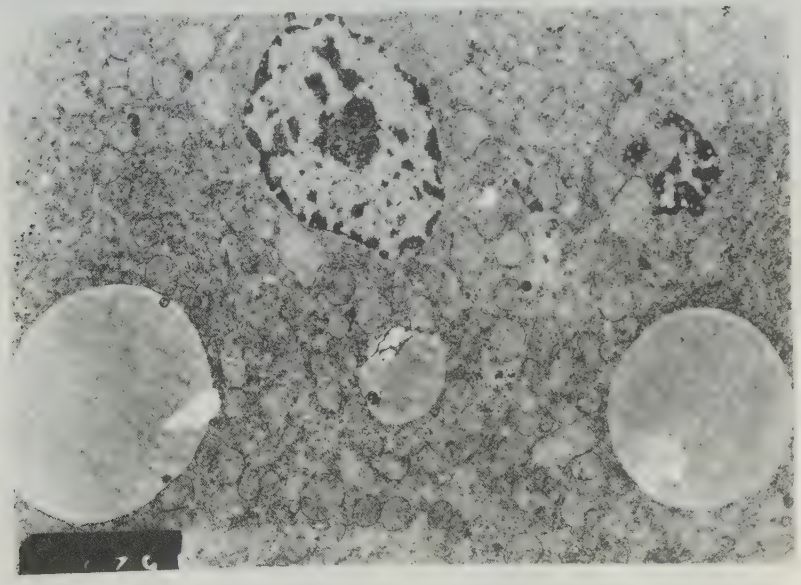
14.000 facne Vergrößerung

Foto 5: 12,5%ige Äthanol-Lösung über 48 Stunden infundiert



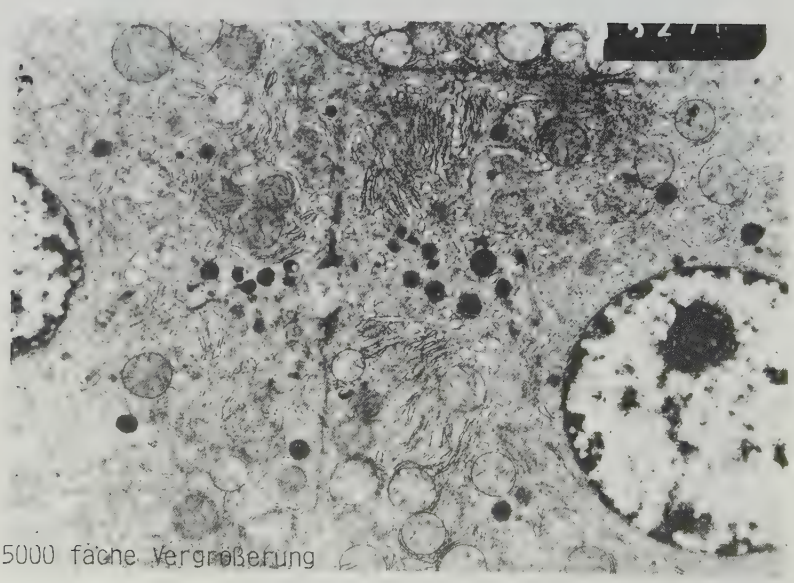
5000 facne Vergrößerung

Foto 6: 12,5%ige Äthanol-Lösung über 72 Stunden infundiert



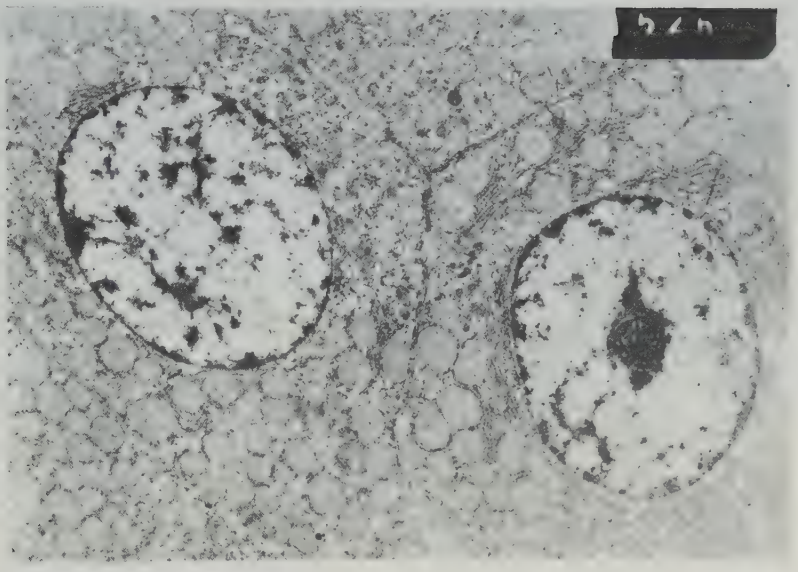
4000 fache Vergrößerung

Foto 7: Infusionsprogramm I/72



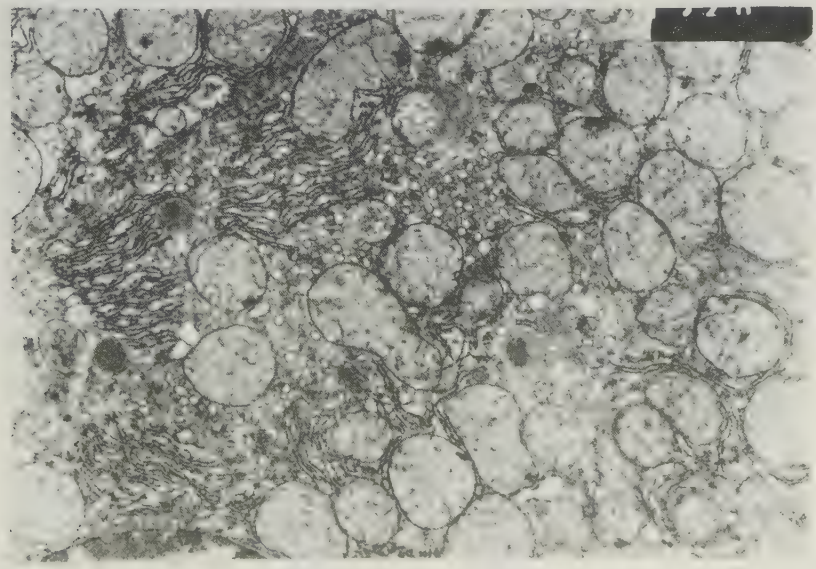
5000 fache Vergrößerung

Foto 8: Infusionsprogramm II/72



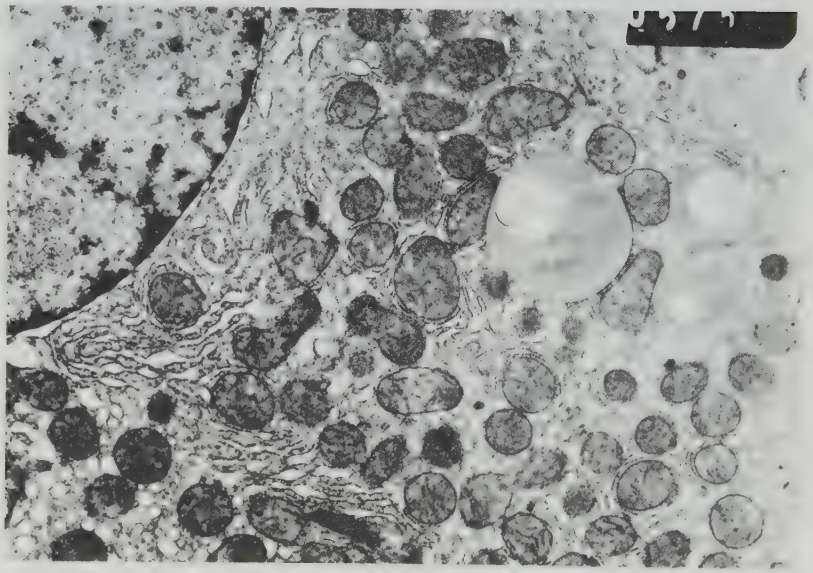
4000 fache Vergrößerung

Foto 9: Infusionsprogramm II/72



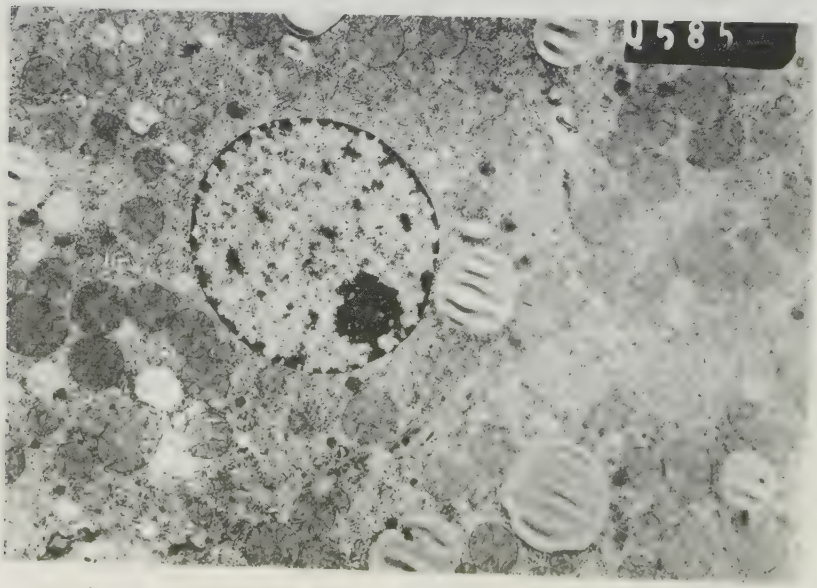
8000 fache Vergrößerung

Foto 10: Infusionsprogramm IV/72



14000 facne Vergrößerung

Foto 11: Infusionprogramm V/72



4000 facne Vergrößerung

3.8. Ergebnisse der Humanversuche

3.8.1. Ergebnisse einer offenen kontrollierten Studie mit einer Infusionslösung aus essentiellen Aminosäuren bei Alkoholkranken im körperlichen Akutentzug.

3.8.1.1. Einleitung

Die günstigen histologischen, elektronenmikroskopischen und biochemischen Untersuchungsergebnisse im Tiermodell ließen zwangsläufig die Frage aufkommen, ob die im Tierversuch verwendete handelsübliche Infusionslösung aus essentiellen Aminosäuren eine ähnliche Wirkung auf die alkoholgeschädigte menschliche Leber hat, und welche weiteren Auswirkungen klinischer Art bei Alkoholikern unter der Infusion von essentiellen Aminosäuren (EAS) zu beobachten sind.
Um diese Fragen näher klären zu können wurde ein breites Spektrum von Laborparametern erfaßt.

3.8.1.2. Enzyme

GOT (Abb.39, Tab.17a, b): Die Ausgangswerte sind sowohl in der Placebo- wie auch in der Verumgruppe um das 2,2 - 2,5fache über oberen Normgrenzwert erhöht. Innerhalb der Verumgruppe fallen die Werte in den ersten 3 Tagen um 60% des Ausgangswertes ab ($2\alpha \leq 0{,}05$). Am 8. Tag liegt der Mittelwert an der oberen Normgrenze. In der Placebogruppe fällt die GOT bis zum 5.Tag um 44% des Ausgangswertes ab ($2\alpha \leq 0{,}05$) und erreicht ebenfalls die obere Normgrenze.

GPT (Tab.17a,b): Die Ausgangswerte sind in beiden Patientengruppen um das 1,4 - 1,8fache über die Normgrenze erhöht. In beiden Gruppen fällt die GPT langsam über 8 Tage auf Werte, die knapp oberhalb bzw. unterhalb der Normgrenze liegen, ab.

Gamma-GT (Abb.40, Tab.17a,b): Die Mittelwerte liegen um das 8fache erhöht über der Normgrenze in beiden Gruppen. In der Kontrollgruppe fallen die Werte um 62,5%, in der Verumgruppe um 38% des Ausgangswertes innerhalb von 8 Tagen ab. Sie liegen noch deutlich über der oberen Normgrenze.

AP (Abb.41, Tab.17a,b): Die Ausgangswerte der Verumgruppe befinden sich knapp oberhalb der oberen Normgrenze; die Werte der Placebogruppe im Normbereich. Zwischen den Ausgangswerten besteht kein statistisch signifikanter Unterschied. Innerhalb von 8 Tagen fallen die Werte der AP in der Verumgruppe um 44% des Ausgangswertes ab ($2\alpha \leq 0{,}01$), während es in der Placebogruppe nur zu geringen Bewegungen kommt.

LDH (Tab.17a,b): Die Ausgangswerte liegen bei beiden Gruppen im Normbereich und zeigen über 5 Tage nur geringe Bewegung. Am 8.Tag steigt die LDH in der Placebogruppe leicht an.

HBDH (Tab.17a,b): Die Ausgangswerte beider Patientengruppen liegen im Normbereich. In der Verumgruppe steigt die HBDH am 8.Tag leicht an; die Werte beider Gruppen zeigen sonst nur geringe Bewegungen.

ChE (Tab.17a,b): Die Ausgangswerte beider Versuchsgruppen liegen im unteren Normbereich. Nach Alkoholentzug fällt die ChE in beiden Gruppen über 5 Tage kontinuierlich ab. Während in der Placebogruppe die ChE am 8.Tag noch bei 70% des Ausgangswertes liegt, ist die ChE der Verumgruppe vom 5. auf den 8.Tag auf 87% des Ausgangswertes wieder angestiegen.

3.8.1.3. Eiweißstoffwechsel

Gesamteiweiß i.S. (Abb.42, Tab.17a,b): Zwischen den Ausgangswerten beider Versuchsgruppen bestehen keine signifikanten Unterschiede. Nach einem leichten Abfall des Gesamteiweißes in beiden Gruppen vom 1. zum 3.Tag, steigt die Gesamteiweißkonzentration in der

Verumgruppe an, so daß sich die Werte der Verum- und Placebogruppe am 3.Tag ($2\alpha \leq 0{,}01$), 5.Tag ($2\alpha \leq 0{,}02$) und 8.Tag ($2\alpha \leq 0{,}05$) unterscheiden.

Harnstoff i.S. und Kreatinin i.S. (Tab.17a,b): Beide Parameter zeigen in ihrem Verlauf über 8 Tage nur geringe Bewegung.

3.8.1.3. Aminosäurenstoffwechsel

3.8.1.3.1. Aminosäuren mit aliphatischer Seitenkette

Glycin und Alanin (Tab.18a): Die Werte der Placebo- und Verumgruppe liegen im Normbereich. Über 8 Tage zeigen sich bei beiden Aminosäuren nur leichte Bewegungen der Werte.

Valin und Leucin (Abb.43,44; Tab.18a): Die Werte der Verumgruppe beider Aminosäuren fallen über 8 Tage kontinuierlich ab und liegen am 5. und 8.Tag unterhalb der Normgrenze ($2\alpha \leq 0{,}005$ bzw. $2\alpha \leq 0{,}001$). In beiden Placebogruppen ist zwischen dem 1. und 5. Tag ein leichter Anstieg und Abfall der KOnzentration von ca. 14% zu beobachten. In der Placebogruppe von Leucin liegen die Werte des 5. und 8.Tages unter der Normgrenze ($2\alpha \leq 0{,}005$).

Isoleucin (Abb.45,Tab.18a): Die Ausgangswerte beider Versuchsgruppen liegen im unteren Normbereich. Die Isoleucinkonzentration steigt in der Verumgruppe vom 1. zum 3.Tag um ca.17% in der Placebogruppe um 34,7% an. Nach einem leichten Abfall verändern sich die KOnzentrationen nicht mehr. Lediglich die Konzentration der Verumgruppe ist am 8.Tag unter die Normgrenze erniedrigt ($2\alpha \leq 0{,}005$).

3.8.1.3.2. Aminosäuren mit einer Hydroxylgruppe

Serin (Tab.18b): Über 8 Tage zeigen sich nur geringe Veränderungen der Konzentration in beiden Gruppen.

Threonin (Abb.46, Tab.18b): Der Ausgangswert der Verumgruppe liegt im unteren Normbereich, Der Ausgangswert der Placebogruppe knapp unterhalb der Normgrenze ($2\alpha \leqq 0{,}005$).In der Verumgruppe fällt die Threoninkonzentration vom 3. auf den 8.Tag um 23% ab, so daß die Werte des 5. und 8.Tages unterhalb der Normgrenze liegen ($2\alpha \leqq 0{,}005$ bzw. $2\alpha \leqq 0{,}001$). Nach einem leichten Anstieg und Abfall vom 1. zum 5.Tag in der Placebogruppe fällt die Threoninkonzentration ebenfalls am 5. und 8.Tag unter die Normgrenze ($2\alpha \leqq 0{,}005$).

3.8.1.3.3. Monoaminodicarbonsäuren und ihre Amide

Asparaginsäure (Abb.47, Tab.18b): Die Ausgangswerte beider Patientengruppen liegen knapp oberhalb der Normgrenze. In der Verumgruppe steigt die Konzentration vom 1. auf den 5.Tag um das 1,3fache des Ausgangswertes an. In der Kontrollgruppe steigt die Konzentration nach einem leichten Abfall vom 3. auf den 5. Tag an ($2\alpha \leqq 0{,}05$) und fällt zum 8.Tag hin leicht ab. Insgesamt bewegen sich die Konzentrationen beider Gruppen außerhalb des Normbereiches.

Asparagin (Tab.18b): Beide Ausgangswerte liegen an der oberen Normgrenze. Die Konzentrationen in beiden Versuchsgruppen verändern sich nur geringfügig.

Glutaminsäure (Tab.18b): Die Werte beider Versuchsgruppen liegen knapp unterhalb der Normgrenze und bewegen sich über 8 Tage nur wenig.

Glutamin (Abb.48, Tab.18c): Der Ausgangswert der Placebogruppe liegt deutlich unter der Normgrenze ($2\alpha \leqq 0{,}001$) während der Ausgangswert der Verumgruppe auf der Normgrenze liegt; beide Ausgangswerte unterscheiden sich nicht statistisch voneinander. In der KOntrollgruppe steigt die Konzentration vom 1. auf den 3.Tag deutlich an ($2\alpha \leqq 0{,}025$) und verändert sich nach einem leichten Abfall zum 5.Tag hin nicht mehr. Die Werte der Verumgruppe zeigen nur geringe Veränderungen.

3.8.1.3.4. Schwefelhaltige Aminosäuren

Methionin (Tab.18c): Die Werte beider Versuchsgruppen liegen im Normbereich und zeigen über 8 Tage nur geringe Konzentrationsveränderungen.

Cystein (Tab.18c): Alle Werte beider Versuchsgruppen liegen weit unter der Normgrenze und sind auf ca. 2/5 des Normmittels erniedrigt. Über 8 Tage sind fast keine Konzentrationsveränderungen zu beobachten.

Taurin (Tab.18c): Die Ausgangswerte beider Gruppen liegen im Normbereich. In der Kontrollgruppe steigt die Taurinkonzentration über 8 Tage auf knapp oberhalb dse Normbereiches an (n.s.), während die Konzentration der Verumgruppe vom 5. auf den 8.Tag deutlich über die Normgrenze ansteigt ($2\alpha \leq 0{,}001$).

3.8.1.3.5. Aminosäuren mit aromatischer Seitenkette

Phenylalanin (Abb.49; Tab.18c): Die Ausgangswerte beider Versuchsgruppen liegen knapp oberhalb des Normbereiches. Während die Konzentration der Verumgruppe über 8 Tage langsam in den Normbereich zurückfällt, weisen die Konzentrationen der Placebogruppe keine Veränderungen auf; sie bleiben knapp oberhalb des Normbereiches liegen.

Tyrosin (Abb.50; Tab.18d): Der Ausgangswert der Verumgruppe liegt im unteren Normbereich, derjenige der Placebogruppe unter der Normgrenze ($2\alpha \leq 0{,}005$). Zwischen beiden Ausgangswerten besteht kein statistischer Unterschied. Während die Konzentrationen der Placebogruppe über 8 Tage kontinuierlich in den Normbereich ansteigen, bleiben die Werte der Verumgruppe nahezu unverändert an der unteren Normgrenze liegen.

Tryptophan (Abb.51; Tab.18d): Die Ausgangswerte beider Versuchsgruppen liegen deutlich unter dem Normbereich. Die Konzentrationen in beiden Versuchsgruppen bewegen sich nur gering. Während die Werte der Verumgruppe am 3.Tag den Normbereich erreichen, erreichen

die Werte der Placebogruppe den Normbereich erst am 8.Tag.

Histidin (Abb.52;Tab.18d): Die Ausgangswerte beider Gruppen liegen oberhalb des Normbereiches (Verumgruppe: $2\alpha \leq 0{,}01$). In beiden Gruppen fallen die Werte über 8 Tage kontinuierlich auf die obere Normgrenze ab.

3.8.1.3.6. Zyklische Aminosäuren

Prolin (Tab.18d): Die Ausgangswerte beider Gruppen liegen unter dem Normbereich (Placebogruppe: $2\alpha \leq 0{,}001$). Über 8 Tage bleiben die Werte außerhalb des Normbereiches und zeigen nur geringe Veränderungen.

3.8.1.3.7. Aminosäuren mit einer ε-Amino bzw. δ-Guanidinogruppe

Arginin (Abb.53;Tab.18d): Die Ausgangswerte beider Versuchsgruppen liegen im oberen Normbereich bzw. knapp oberhalb davon. In der Placebogruppe steigen die Konzentrationen über 8 Tage weiter über den Normbereich an. Die Werte der Verumgruppe zeigen einen unregelmäßigen Verlauf über 8 Tage, bleiben aber ebenfalls außerhalb des Normbereiches.

Lysin (Tab.18e): Die Ausgangswerte beider Gruppen liegen im unteren Normbereich. Während die Werte der Placebogruppe keine Veränderungen zeigen, fallen die Werte der Verumgruppe unter die Normgrenze ab ($2\alpha \leq 0{,}001$).

3.8.1.3.8. Harnstoffzyklus

Ammoniak (Abb.54;Tab.18e): Die Ausgangswerte beider Versuchsgruppen liegen um das 5fache über dem Normbereich; sie zeigen über 8 Tage nur geringe Veränderungen.

Citrullin (Tab.18e): Die Ausgangswerte beider Gruppen liegen knapp unter der Normgrenze (Verumgruppe: $2\alpha \leq 0{,}001$). Die Werte beider Gruppen zeigen nur geringe Veränderungen.

Ornithin (Tab.18e): Die Ausgangswerte liegen im unteren Normbereich. Während sich die Werte der Verumgruppe an der unteren Normgrenze bewegen, verbleiben die Werte der Placebogruppe im Normbereich.

3.8.2. Ergebnisse einer Pilotstudie mit einer 1%igen Tryptophan-Lösung als 96-Stunden-Dauerinfusion (Dosis: 0,0089g/kg/h) bei Alkoholikern im Akutentzug.

3.8.2.1. Einleitung

Sinn und Zweck der offenen Pilotstudie ist es,zu prüfen, inwieweit die mit EAS erzielten Ergebnisse in der Hauptsache eine Tryptophanwirkung sind. Zum anderen sollte überprüft werden, ob eine Tryptophanmonoinfusion einen gestörten Aminosäurenhaushalt im Sinne eines therapeutischen Effektes beeinflussen kann. Wie in der EAS-Studie, so wurde auch besonderer Wert auf die klinische Symptomatologie des Alkoholkranken im körperlichen Akutentzug unter Tryptophaneinfluß gelegt.

3.8.2.2. Aminosäurenstoffwechsel

3.8.2.2.1. Aminosäuren mit aliphatischer Seitenkette

Glycin (Abb.55, Tab.19a): Der Ausgangswert liegt im oberen Normbereich. Die Konzentration steigt vom 2. bis zum 4.Tag kontinuierlich an und liegt oberhalb des Normbereiches ($2\alpha \leq 0{,}001$). Der Anstieg ist signifikant ($2\alpha \leq 0{,}025$).

Alanin (Tab.19a): Die Werte bewegen sich insgesamt im Normbereich.

Valin (Tab.19a): Der Ausgangswert liegt an der oberen Normgrenze und fällt innerhalb von 4 Tagen in den Normbereich zurück.

Leucin (Abb.56,Tab.19a): Der Ausgangswert liegt über der Normgrenze. Die Werte zeigen eine hohe Streuung um den Mittelwert. Über 4 Tage fällt die Konzentration in den oberen Normbereich ab.

Isoleucin (Abb.57,Tab.19a): Der Ausgangswert liegt deutlich unter dem Normbereich ($2\alpha \leq 0{,}001$). Im Verlauf von 4 Tagen steigt die Konzentration in den Normbereich an ($2\alpha \leq 0{,}02$)

3.8.2.2.2. Aminosäuren mit einer Hydroxylgruppe

Serin (Abb.58, Tab.19b): Der Ausgangswert liegt im Normbereich. Die Konzentration steigt über 4 Tage an ($2\alpha \leq 0{,}01$) und überschreitet den Normbereich ($2\alpha \leq 0{,}005$).

Threonin (Abb.59,Tab.19b): Der Ausgangswert liegt unter dem Normbereich ($2\alpha \leq 0{,}001$). Über 4 Tage steigt die Konzentration in den Normbereich an ($2\alpha \leq 0{,}025$).

3.8.2.2.3. Monoaminodicarbonsäuren und ihre Amide

Asparaginsäure (Abb.60, Tab.19b): Der Ausgangswert ist deutlich über den Normbereich erhöht. Über 4 Tage steigt die Konzentration weiter an ($2\alpha \leq 0{,}05$).

Asparagin (Abb.61,Tab.19b): Die Werte bleiben bis zum 3.Tag im Normbereich. Vom 3. zum 4.Tag steigt die Konzentration an ($2\alpha \leq 0{,}01$) und liegt über der Normgrenze ($2\alpha \leq 0{,}001$).

Glutaminsäure (Tab.19b): Die Werte bewegen sich im Normbereich und zeigen am 3. und 4.Tag einen Abfall an die untere Normgrenze.

Glutamin (Tab.19c): Der Ausgangswert liegt über dem Normbereich ($2\alpha \leq 0{,}001$). Über 4 Tage fällt die Konzentration in den Normbereich zurück.

3.8.2.2.4. Schwefelhaltige Aminosäuren

Methionin (Abb.62,Tab.19c): Die Werte bewegen sich bis zum 3.Tag im Normbereich. Vom 3. zum 4.Tag steigt die Konzentration an ($2\alpha \leqq 0{,}01$) und liegt außerhalb des Normbereiches ($2\alpha \leqq 0{,}001$).

Cystein (Abb.63,Tab.19c): Die Werte sind auf ca. 2/5 des Normwertes erniedrigt und zeigen über 4 Tage keine Veränderung.

Taurin (Tab.19c): Die Werte bewegen sich über 4 Tage außerhalb des Normbereiches.

3.8.2.2.5. Aminosäuren mit aromatischer Seitenkette

Phenylalanin (Abb.64,Tab.19c): Der Ausgangswert liegt knapp über dem Normbereich. Die Werte des 2.,3. und 4.Tages befinden sich außerhalb des Normbereiches ($2\alpha \leqq 0{,}01$ für 2. und 3.Tag; $2\alpha \leqq 0{,}001$ für 4.Tag). Vom 3. zum 4.Tag steigt die Konzentration an ($2\alpha \leqq 0{,}025$).

Tyrosin (Abb.65,Tab.19d): Der Ausgangswert liegt knapp unterhalb der Normgrenze. Die Werte verändern sich bis zum 3.Tag kaum, um vom 3. zum 4.Tag stark anzusteigen ($2\alpha \leqq 0{,}025$) und außerhalb der oberen Normgrenze zu liegen ($2\alpha \leqq 0{,}05$).

Tryptophan (Abb.66,Tab.19d): Der Ausgangswert liegt deutlich unter dem Normbereich ($2\alpha \leqq 0{,}001$). Nach einem leichten Abfall vom 1. zum 2.Tag erfolgt ein Anstieg der Konzentration in den Normbereich ($2\alpha \leqq 0{,}02$), sowie ein leichter Abfall zur unteren Normgrenze am 4.Tag.

Histidin (Tab.19d): Die Werte bewegen sich über 4 Tage an der oberen Normgrenze und zeigen nur geringe Bewegung.

3.8.2.2.6. Zyklische Aminosäuren

Prolin (Abb.67,Tab.19d): Der Ausgangswert liegt im Normbereich und weist eine große Streuung auf.

Am 2. und 3.Tag fällt die Konzentration unter den Normbereich ab ($2\alpha \leq 0{,}001$) und erreicht am 4.Tag wieder den Normbereich.

3.8.2.2.7. Aminosäuren mit einer ε-Amino bzw. δ-Guanidinogruppe

Arginin (Abb.68,Tab.19d): Der Ausgangswert liegt über dem Normbereich. Über 4 Tage haben die Werte steigende Tendenz und liegen weit außerhalb des Normbereiches.

Lysin (Abb.69,Tab.19e): Der Ausgangswert beträgt 50% des Normmittels und liegt deutlich unter dem Normbereich. Über 4 Tage steigen die Werte kontinuierlich an und liegen am 4.Tag knapp unterhalb der Normgrenze.

3.8.2.2.8. Harnstoffzyklus

Ammoniak (Abb.70,Tab.19e): Der Ausgangswert liegt um das 8fache über dem Normmittel. Die Werte zeigen über 4 Tage nur geringe Veränderungen und liegen weit außerhalb des Normbereiches.

Harnstoff (Abb.71,Tab.19e): Der Ausgangswert liegt an der oberen Normgrenze. Über 4 Tage fällt die Konzentration ($2\alpha \leq 0{,}005$) ab und liegt am 4.Tag unter dem Normbereich ($2\alpha \leq 0{,}005$).

Citrullin (Tab.19e): Die Werte bewegen sich an der unteren Normgrenze bis zum 3.Tag und fallen am 4. Tag unter den Normbereich ($2\alpha \leq 0{,}001$).

Ornithin (Tab.19e): Die Werte bewegen sich über 4 Tage im Normbereich.

3.8.3. Aminosäurenspektrum von Alkoholikern im körperlichen Akutentzug

3.8.3.1. Einleitung

Es soll gezeigt werden, daß Alkoholismus auch den Aspekt einer Stoffwechselkrankheit aufweist.

Die Beschreibung des Aminosäurenspektrums, basierend auf den Ausgangswerten von Trinkern, die dem Akutentzug unterzogen wurden, soll dazu beitragen das Verständnis für die Pathobiochemie der Alkoholkrankheit an sich zu fördern und dazu beizutragen, einen stoffwechselphysiologischen Ansatz für die Deutung des Alkoholentzugsdelirs und einen Ansatz zur Therapie dieses Krankheitsbildes auf stoffwechselphysiologischer Basis zu finden.

3.8.3.2. Essentielle Aminosäuren
(Abb.72, Tab.20a)

Die verzweigtkettigen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin zeigen bei Alkoholikern im Vergleich zu Gesunden keine statistischen Unterschiede. Auffällig ist jedoch die große Streubreite der Werte. Ebenfalls keine Unterschiede zeigt die Aminosäure Methionin. Deutlich erniedrigt sind im Vergleich zu gesunden Probanden die Konzentrationen der Aminosäuren Lysin ($2\alpha < 0{,}001$), Threonin ($2\alpha < 0{,}001$) und Tryptophan ($2\alpha < 0{,}005$).
Deutlich erhöht ist nur die Konzentration von Phenylalanin ($2\alpha < 0{,}001$).

3.8.3.3. Semiessentielle Aminosäuren
(Abb.73, Tab.20b)

Im Vergleich zu Gesunden ist die Konzentration von Arginin ($2\alpha \leq 0{,}02$) und Histidin ($2\alpha < 0{,}001$) beim Alkoholiker erhöht; die Konzentration von Tyrosin hingegen erniedrigt ($2\alpha < 0{,}001$).

3.8.3.4. Nichtessentielle Aminosäuren
(Abb.74, Tab.20c)

Deutlich erhöht ist die Konzentration von Asparaginsäure ($2\alpha < 0{,}001$) beim Trinker, während die Konzentrationen von Alanin ($2\alpha < 0{,}001$), Cystein ($2\alpha < 0{,}001$),

Glutaminsäure ($2\alpha \leq 0,01$), Glutamin ($2\alpha \leq 0,05$) und Prolin ($2\alpha \leq 0,01$) erniedrigt sind.
Keinen Unterschied im Vergleich zu gesunden Probanden zeigen die Konzentrationen von Asparagin, Glycin und Serin.

3.8.3.5. Stickstoffhaltige Substanzen
(Abb.76, Tab.20d)

Ammoniak zeigt eine starke Erhöhung um das 6,4fache. Ebenfalls erhöht ist die Konzentration von Taurin ($2\alpha < 0,001$) beim Alkoholiker im Vergleich zu Gesunden. Die Citrullinkonzentration ist beim Alkoholiker erniedrigt ($2\alpha < 0,001$), während sich bei Ornithin keine Unterschiede im Vergleich zu gesunden Probanden feststellen lassen.

3.8.3.6. Zusammenfassung

Es hat sich gezeigt, daß die Behandlung mit EAS den Verlauf der Transaminasen günstiger beeinflußt, als dies ohne diesen Zusatz der Fall wäre. Eine deutlich günstige Auswirkung hat sich auf das Gesamteiweiß im Serum gezeigt, welches unter Gabe von EAS ansteigt. Bei der Verlaufsbeobachtung der Aminosäuren im Akutentzug unter EAS- bzw. Placebobehandlung zeigt sich, daß EAS den Verlauf der Aminosäurenkonzentrationen bereits bei der hier verwendeten Dosierung im Akutentzug zu stabilisieren vermag.
Eine Pilotstudie einer 96-Stunden Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung bei Trinkern im Akutentzug zeigt einen "therapeutischen" Effekt im Sinne der Rückführung von erhöhten bzw. erniedrigten Aminosäurenkonzentrationen außerhalb der Normbereiche in den jeweiligen Normbereich der Aminosäure.
Das Aminosäurenspektrum von 26 Alkoholikern im Akutentzug zeigt, daß 2/3 aller Aminosäurenkonzentrationen im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht oder erniedrigt sind. Es wird vermutet, daß ein derartig

verschob enes Aminosäurenspektrum eine der Ursachen für das Entstehen eines Alkoholentzugsdelirs sein könnte.

3.8.4. Klinische Symptomatik des Alkoholentzugsdelirs unter der Behandlung mit EAS bzw. 1%iger Tryptophan-Lösung.

Zum Zeitpunkt der Niederschrift liegen klinische Beobachtungen an 100 Alkoholikern vor, die mit Tryptophan bzw. EAS dem körperlichen Akutentzug unterworfen wurden. Die unter intensivmedizinischen Bedingungen beobachteten Phänomene sind in Tafel 6 zusammengefaßt und mit der Symptomatologie unter der üblichen Behandlung mit Clomethiazol (Distraneurin^{R}) verglichen. Von der Symptomatik ragt unter EAS- bzw. Tryptophan-Behandlung das Ausbleiben der Hypersalivation heraus. Beeindruckend ist unter EAS bzw. Tryptophan-Therapie die schlagartige Aufhebung des Tremors, der von den Kranken als lästig und quälend beschrieben wird. Bereits unter Monoinfusion von EAS und Tryptophan wird eine Kreislaufstabilität und stabile suffiziente Atmung beobachtet, wohingegen bei Infusion von Clomethiazol stets die große Gefahr der respiratorischen Insuffizienz bis hin zum Atemstillstand und Kreislaufdepression besteht. Die leichte Senkung der Herzfrequenz, die im Akutentzug stets tachycarde Werte aufweist, ist wünschenswert. Ein weiterer Unterschied zu Clomethiazol besteht in der Art und Weise der Sedierung des Patienten. Während Clomethiazol Narkosestadien erzeugt, wird unter EAS bzw. Tryptophan Müdigkeit und Schlaf erzeugt. Dieses Phänomen kann durch zusätzliche Gabe von Magnesium noch erheblich verstärkt werden. Die Unterdrückung der Halluzinationen und Erregungszustände ist in beiden Fällen gleich. Als Nachteil kann bei beiden Verfahren die Geruchsbelästigung angesehen werden.

In Tafel 7 sind die Vor- und Nachteile beider Therapieformen zusammengestellt. Es ist die hohe Suchtpotenz des Clomethiazols hervorzuheben, die in etwa der des Heroins entspricht. Bei 3 Patienten wurde eine Interaktion zwischen EAS-Infusion und Clomethiazol-Saft beobachtet, die zur Diarrhoe geführt hat, aber harmlos ist. Therapeutisch wurde anfänglich bei schweren Erregungszuständen EAS bzw. tryptophan und Clomethiazol im Verhältnis 5:1 bzw. 10:1 dosiert. Hierbei wurde eine Potenzierung der sedativen Wirkungen von EAS bzw. Tryptophan beobachtet. Dies führte in schweren Fällen zu Einsparungen von Clomethiazol von über 50% der herkömmlichen Dosis.

3.8.5. Entwicklung eines Infusionsschemas auf der Basis der EAS-Infusionslösung zur Therapie des Alkoholentzugsdelirs.

Die günstigen klinischen Beobachtungsergebnisse waren Anlaß, auf der Basis der EAS-Lösung ein Infusionsschema zur Behandlung des Alkoholentzugsdelirs zu entwickeln und auf klinische Bedürfnisse auszurichten. Hierbei wurde Folgendes gefordert:

1. Das Infusionsschema muß dem Schweregrad des Entzugsdelirs und dem allgemeinen Zustand des Trinkers anpaßbar sein.
2. Es muß über 24 Stunden zu führen sein und über Infusomat steuerbar sein.
3. Es muß möglichst wenige Komponenten enthalten, die sich aber gegenseitig optimal ergänzen.

zu 1. Es hat sich bewährt, das Infusionsschema dem Schweregrad der Entzugssymptomatik bei Einlieferung des Trinkers in die Klinik anzupassen. Es fand sich die Regel: je schwerer die Entzugssymptomatik ausgeprägt ist, umso hochdosierter und intensiver muß die Therapie geführt werden (Tafel 8 - 10).

zu 2. Die genaue Beobachtung des Verlaufes eines Entzugsdelirs über 24 Stunden hat gezeigt, daß die Intensität der Entzugssymptomatik über 24 Stunden schwankt. Morgens ist die Entzugssymptomatik, besonders Halluzinationen, am geringsten ausgeprägt. Sie nehmen gegen Abend an Intensität zu. Bricht ein Vollbild eines Entzugsdelirs aus, so geschieht dies im Zeitraum zwischen 17:00 und 20:00 Uhr. Außerhalb dieses Zeitraumes nur selten und meist dann, wenn eine Zweiterkrankung vorliegt (Infekt, Pneumonie). Diese klinischen Beobachtungen waren Anlaß, die EAS-Infusion über 24 Stunden circadian zu dosieren. Hierbei hat sich gezeigt, daß im Zeitraum zwischen 17:00 und 20:00 Uhr die Dosis um das 1,5 - 2fache gegenüber der normalen Tagesdosis erhöht werden muß, soll ein Delir verhindert werden. Danach wird aus Sicherheitsgründen diese Dosierung belassen. Ab 6:00 Uhr morgens wird auf die Tagesdosis zurückgestellt.

zu 3. Der Zusatz von Magnesium in allerjüngster Zeit zur EAS-Infusion beruht auf neueren Erkenntnissen des Magnesiumstoffwechsels, sowie auf der Erfahrung alter Hausärzte, die Magnesium nicht nur in Form des Bittersalzes ($MgSO_4$) als Abführmittel schätzten, sondern Magnesiumsalze auch als hervorragende Sedativa bei erregten Patienten in der Zeit vor den Psychopharmaka schätzten. Benutzt wird zur Zeit eine 20%ige Mg-Ascorbat-Injektionslösung (Magnorbin^R), die über eine Infusionspumpe dosiert (39 - 78 mg/h) dem Patienten zugeführt wird. Es hat sich gezeigt, daß die initiale Zufuhr von Magnesium bei Patienten, die mit Entzugserscheinungen verschiedenen Schweregrades zum Akutentzug eingeliefert werden, in einer Dosis von 130mg - 520mg notwendig ist, um den Patienten unter einer gleichfalls sofort begonnenen EAS-Infusion optimal zu beruhigen und den Ausbruch eines Delirs im Nachhinein zu verhindern. Als besonders nützlich hat sich die "hypnogene" Eigenschaft des Magne-

siums erwiesen. Die Injektion von Mg-Ascorbat muß langsam erfolgen (mind. 10 - 15 Min!). Für die Steuerung der i.v. Dosis initial wird das Verhalten der Pulsfrequenz, sowie die Angabe des Patienten über auftretende Thermosensationen herangezogen. Wird der Patienten bradycard bzw. gibt er ein flüchtiges Hitzegefühl an, so wurde zu rasch injiziert. Die Bindung des Magnesiumions an Ascorbinsäure verursachte bei einigen Patienten Übelkeit und Erbrechen. Eine vorherige Applikation von Metoclopramid (Paspertin^{R}) verhindert diese Erscheinung zuverlässig. Wegen des kompetitiven Antagonismus von Magnesium und Calcium an der motorischen Endplatte und in der Niere, ist vor der Injektion von Magnesium unbedingt Calcium zu applizieren, da sonst hypocalcämische Tetanien auftreten. Die Applikation von 10%igem Calciumgluconat hat sich zur Prophylaxe dieser Nebenwirkung bewährt. Als laufende Laborkontrolle sollte Kalium, Calcium, Magnesium, Harnstoff und Kreatinin täglich bestimmt werden. Ein Magnesiumspiegel im Serum von 2,5 mval/l darf nicht überschritten werden, da Magnesium sonst eine narkotische Wirkung entfaltet und Puls-und Blutdruckabfall dem Patienten droht. Ist dieser Fall eingetreten, so kann durch ausreichende Gabe von Calcium dieser Zustand ohne Folgen aufgehoben werden.

Der Zusatz von Vitamin B_1 und B_6 hat sich primär aus der Uberlegung ergeben, eine optimale Ausnutzung von Tryptophan zu Serotonin herbeizuführen. B_1 hat zusätzlich die Aufgabe, als Koenzym bei Enzymen des Kohlenhydratstoffwechsels wirksam zu sein und in hoher Dosierung eine Therapie und Prophylaxe einer drohenden Wernicke'schen Encephalopathie zu sein. Es werden pro Tag 200mg B_1 appliziert. Viatmin B_6 ist <u>das</u> Konenzym des Aminosäurenstoffwechsels; es werdem pro Tag 200mg aplliziert.

4. Diskussion der Ergebnisse

4.1. Diskussion der Ergebnisse der 72-Stunden-Dauerinfusionsversuche mit Infusionsgemischen aus Äthanol, essentiellen Aminosäuren, Tryptophan, Nicotinamid und Fructose.

4.1.1. Beeinflussung der Blutalkoholkonzentrationen unter verschiedenen Versuchsbedingungen im Tierversuch.

Zum Verständnis der Interpretation der Ergebnisse sei zunächst der Stoffwechselweg von Äthanol beschrieben.
Zentrales Organ des Äthanolabbaues ist die Leber (Lundsgaard,1938). Der Hauptabbauweg läuft über die Alkoholdehydrogenase (ADH). ADH setzt in Anwesenheit von NAD^+ Äthanol zu Acetaldehyd um, wobei NADH + H^+ entsteht (Theorell und Chance,1951):

$$C_2H_5OH + NAD^+ \xrightarrow{A\ D\ H} CH_3CHO + NADH + H^+$$

Acetaldehyd wird dann mit HIlfe der Acetaldehyddehydrogenase in Anwesenheit von NAD^+ in Essigsäure umgesetzt; es entsteht zusätzlich NADH + H^+. Acetat wird nach Aktivierung zu Acetyl-CoA in den Citronensäurezyklus eingeschleust und unter Gewinnung von ATP zu CO_2 und H_2O abgebaut. Darüberhinaus wird das anfallende Acetat für Synthesewege der Zelle verwendet (Fettsäuren, Ketonkörper, Aminosäuren, Cholesterin, Steroide).
Neben ADH wurde ein weiteres äthanolabbauendes System beschrieben: MEOS (microsomal ethanol oxidizing system) (Orme-Johnson und Ziegler,1965; Lieber und DeCarli,1968). MEOS setzt Äthanol in Anwesenheit von NADPH + H^+ und molekularem Sauerstoff zu Acetaldehyd um:

$$C_2H_5OH + NADPH + H^+ + O_2 \xrightarrow{M\ E\ O\ S} CH_3CHO + NADP^+ + H_2O$$

Eine untergeordnete Rolle spielt Catalase (Lieber et al.,1975). In Gegenwart von H_2O_2 wird Äthanol zu Acetaldehyd umgesetzt; es entsteht zusätzlich Wasser. Der Abbau von Äthanol bleibt nicht ohne Folgen für den Gesamtstoffwechsel. Die Oxidation von Äthanol führt zu einer erheblichen Verschiebung des $NAD^+/NADH + H^+$ Quotienten zugunsten von $NADH + H^+$ um das 10fache des normalen Quotienten (Grunnet und Thieden,1972). Die Konzentration von $NADH + H^+$ im Cytosol ist verantwortlich für die Dissoziationsgeschwindigkeit des ADH-NADH-Komplexes und somit geschwindigkeitsbetimmender Schritt für den Äthanolabbau. Der zweite geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die Kapazität der Leber, $NADH + H^+$ zu NAD^+ zu regenerieren. Hierfür stehen meherere Stoffwechselwege zu Verfügung:

1.) Lactat/Pyruvat: Der Wasserstoff von $NADH + H^+$ wird mittels der LDH auf Pyruvat im Cytosol übertragen; wobei Lactat entsteht. Leloir und Munoz(1938), sowie Westerfeld(1942) und Smith und Newman(1959) wiesen nach, daß nach Zusatz von Pyruvat der Äthanolstoffwechsel beschleunigt ist, was nur damit erklärt werden kann, daß der $NAD^+/NADH + H^+$ Quotient zugunsten von NAD^+ verschoben wird.

2.) Malat-Oxalacetat-Aspartat-Shuttle: Es wird zunächst extramitochondrial Ketoglutarat mittels Aspartat in Oxalacetat umgewandelt. Dieses nimmt mittels der Malatdehydrogenase Wasserstoff von $NADH + H^+$ auf und wird zu Malat reduziert, das in der Lage ist, die Mitochondrienmembran zu passieren; es entsteht zusätzlich NAD^+. Im Mitochondrienraum läuft der gleiche Prozeß in umgekehrter Richtung ab. Der Wasserstoff wird dabei auf die Atmungskette übertragen.

3.) α-Glycerophosphat-Shuttle: Dieses System spielt nach bisherigen Befunden (Hassinen et al.,1970) eine untergeordnete Rolle.

4.) Fettsäure-Synthese-System: Bei der Fettsäuresyn-

these wird $NAD(P)H + H^+$ verbraucht. Die β-Oxidation der Fettsäuren ist mitochondrial lokalisiert, wobei der Wasserstoff wieder freigesetzt und über die Atmungskette oxidiert wird.

5.) Atmungskette: Die vorangegangenen Transportsysteme sind an die Atmungskette gekoppelt. Die Oxidation von $NADH + H^+$ ist somit abhängig vom Elektronenfluß innerhalb der Atmungskette, der seinerseits vom $ATP/ADP - P_i$ - Quotient abhängig ist. Verschiebt sich der Quotient zugunsten von ADP, so steigt die Umsatzrate in der Atmungskette (Videla und Israel,1970; Damgaard,1973).
Durch den starken Anfall von $NADH + H^+$ beim Äthanolabbau wird etwa 85% des von der Leber aufgenommenen Sauerstoffes alleine für die Äthanolverstoffwechselung (Lundquist,1962; Forsander,1970) verbraucht, so daß der Leberstoffwechsel fast völlig auf Äthanolstoffwechsel zentralisiert wird.
Die interessantesten Befunde der Beeinflussung von Blutalkoholkonzentrationen bei chronischer Zufuhr von Äthanol zeigen die Infusionsversuche mit Tryptophan (IV/72), Gemisch aus essentiellen Aminosäuren (V/72) und Fructose (F/72 und F37,5/72).
Wie auf Seite 35 und Abbildung 2 dargesteltt wurde, kann der Verlauf der Blutalkoholkonzentrationen bei gleichzeitiger Infusion von Äthanol und Tryptophan (IV/72) bzw. Äthanol und Gemisch essentieller Aminosäuren (V/72) in drei Bereiche eingeteilt werden:
1. Bereich: Blutalkoholkonzentration bis zur 30.Stunde unter $1^o/oo$; 2.Bereich: von der 30. bis zur 48. Stunde rascher Anstieg der Blutalkoholkonzentration; 3.Bereich: von der 48. zur 72.Stunde erneuter Abfall der Blutalkoholkonzentration.
Eine Möglichkeit der Erklärung für diese Veränderungen unter Tryptophanzufuhr könnte sich aus dem Stoffwechselweg dieser Aminosäure ergeben. Tryptophan wird über einen Nebenweg zu Nicotinamid und weiter zu NAD^+

synthetisiert (Harper, Löffler, Petrides, Weiss,1975). So werden aus 60mg Tryptophan 1mg Nicotinamid/Tag gewonnen. Somit wäre es möglich durch die Zufuhr von Tryptophan vermehrt NAD^+ bereitzustellen und damit den $NAD^+/NADH + H^+$ Quotienten zugunsten von NAD^+ zu verschieben, so daß die ADH Äthanol optimal umsetzen kann. Zum anderen hat Tryptophan als einzige Aminosäure die Eigenschaft, Ribosomen zu aggregieren (Pitot, Munro,1970). Die Aggregation von Ribosomen findet immer dann statt, wenn Proteinsynthese in der Zelle beginnt. Wie auf Seite 39 beschrieben und in Abbildung 9 dargestellt steigt der Proteingehalt in der Leberzelle bei Applikation von Äthanol und Tryptophan im Vergleich zu reiner Äthanolgabe an. Dies könnte darauf hinweisen, daß Äthanol als leichter Enzyminduktor und Tryptophan als Ribosomenaggregator synergistisch wirken, so daß vermehrt Funktionsprotein aufgebaut wird, was eine plausible Erklärung für den Verlauf der Blutalkoholkonzentrationen in Versuch IV/72 (Äthanol + Tryptophan) wäre.
Im Versuch V/72 (EAS + Äthanol) dürfte die Zufuhr von Tryptophan, das in diesem Gemisch in relativ großer Menge vorhanden ist, mit eine der Ursachen für den Verlauf der Blutalkoholkonzentrationen sein, der dem Verlauf in Versuch IV/72 sehr ähnlich ist. Hinzu kommt, daß die EAS-Lösung ein Aminosäurenmuster aufweist, das demjenigen der Kartoffel-Ei-Diät entspricht, die Diät mit der biologisch höchstwertigsten Protein- bzw. Aminosäurenzusammensetzung überhaupt. Unter Zufuhr einer derartig optimalen Diät fällt es der Leber leicht, große Mengen an Protein zu synthetisieren. Diese Annahme wird durch den Befund unterstützt, daß das Gesamtprotein (Abb.9, Tab.8) des Versuchs V/72 um das 3,7fache gegenüber dem Proteinbestand bei reiner Gabe von Äthanol erhöht ist.
Die Weiterführung der oben angestellten Überlegungen ließen die Frage aufkommen, inwieweit Nicotinamid selbst eine Veränderung der Blutalkoholspiegel bewir-

ken könnte. In äquimolarer Dosierung zu Tryptophan bei gleichzeitiger Applikation von Äthanol (NA/72) zeigt sich ein gegenteiliger Effekt: die Blutalkoholspiegel steigen noch höher, als erwartet (Abb.2,Tab.1), so daß angenommen werden muß, daß Nicotinamid den Äthanolabbau behindert. Diese Annahme korreliert mit Befunden von Baker et al. (1973). Hiernach blockiert Nicotinsäure die ADH dadurch, daß die NAD^+-Bindungsstelle durch Nicotinsäure blockiert wird. Somit wird die Umsetzung von Äthanol behindert. Dies bestätigte auch die Messung des $NAD^+/NADH + H^+$ Quotienten, der unverändert blieb. Vallee (1960) zeigte für Nicotinamid, daß dieses die ADH-Aktivität dadurch reprimiert, daß es das Zinkatom bindet.
Schließlich erhob sich die Frage, ob es andere Substanzen gibt, die ähnliche Effekte wie Tryptophan bzw. EAS-Lösung aufweisen. Die Wahl fiel auf Fructose. Der Stoffwechselweg von Fructose ist in Abbildung 77 dargestellt. Während bei äquimolarer Dosierung von Fructose zu Tryptophan zusammen mit Äthanol (F/72) keine Beeinflussung der Blutalkoholkonzentration zu beobachten ist, zeigt ein Fructose-Äthanol-Gemisch im Dosisverhältnis 3:1 eine konstante Erniedrigung der Blutalkoholkonzentration über 72 Stunden auf unter $0{,}5^{o}/oo$ (Abb.8, Tab.1). Dies deutet darauf hin, daß es zu einer starken Beschleunigung des Äthanolumsatzes gekommen ist. Hierfür bieten sich folgende Erklärungsmöglichkeiten an:

1.) Die Oxidation von $NADH + H^+$ ist mit einer Reduktion der Fructose zu Sorbitol und/oder mit der Reduktion von Glycerinaldehyd zu Glycerin gekoppelt (Videla und Israel,1970) (Abb.77).

2.) Die Oxidation von $NADH + H^+$ läuft über den Malatzyklus ab.

Thieden et al.(1972) konnten zeigen, daß der unter 1.) genannte Stoffwechselweg in der Rattenleber nur

gering genutzt wird.
Somit bleibt für die Erklärung der unter 2.) genannte Malatzyklus. Es ist bekannt, daß die Aktivität der Malatdehydrogenase (MDH) in der Rattenleber hoch ist (Beaufay et al.,1959; Roodyn et al.,1962) und ausreichend für eine Steigerung des Äthanolumsatzes ist, vorausgesetzt, es steht genügend Oxalacetat zur Verfügung. Leloir und Munoz (1968) zeigten an Gewebsschnitten von Rattenlebern, daß der Äthanolabbau durch Zusatz von Oxalacetat gesteigert wird. Für die ausreichende Bildung von Oxalacetat muß jedoch genügend Pyruvat und ATP zur Verfügung stehen. Thieden und Lundquist (1967) wiesen eine vermehrte Bildung von Pyruvat bei Fructosezufuhr nach; die Bildung von Oxalacetat geschieht durch die Carboxylierung von Pyruvat mittels der Pyruvatcarboxylase. Ein weiteres Argument für den Weg über den Malatzyklus ist der Befund von Damgaard(1973), daß ein Teil des gebildeten Acetats in Fettsäuren eingebaut wird. Eigene Befunde im Lipidstoffwechsel derjenigen Tiere, die mit Äthanol-Fructose-Infusion im Dosisverhältnis 1:3 (F37,5/72) behandelt wurden, zeigen eine deutliche Steigerung der Triglyceride in der Leber (Abb.10) und des Cholesterins (Tab.8,8a) im Vergleich zu reiner Äthanolinfusion. Diese Substanzen werden in Gegenwart von $NADPH + H^+$ synthetisiert, dessen Regeneration an den Malatzyklus gekoppelt ist. Insgesamt gesehen ist der genaue Mechanismus der Fructosewirkung noch nicht ganz klar. Die erhobenen Befunde weisen aber darauf hin, daß Äthanol und Fructose um bestimmte Stoffwechselwege konkurrieren und sich gegenseitig beeinflussen, was offenbar dosisabhängig ist.
In den Absetzversuchen (48 Stunden 12,5%ige Äthanolinfusion, anschließend Durstversuch (D/72), Infusion von Ringerlösung (I/72), Tryptophan (II/72) und EAS (EAS/72) über 24 Stunden (Abb.6, Tab.5) sollte der Einfluß auf die Abfallgeschwindigkeit der Blutalkohol-

spiegel untersucht werden. Abbildung 6 zeigt, daß bei Applikation von 1%iger Tryptophan-Lösung nach 48stündiger Äthanolbelastung über 24 Stunden ein Abfall der Äthanolkonzentration von ca. $0{,}64\,^{o}/_{oo}\ h^{-1}$ erreicht wird. Der Abbau verläuft linear über 8 Stunden. Eine mögliche Erklärung hierfür läge darin, daß Tryptophan unter diesen Versuchsbedingungen in erhöhtem Maße zu NAD^+ umgebaut wird, so daß der $NAD^+/NADH + H^+$ Quotient zugunsten von NAD^+ verschoben ist. Im Gegensatz zu den vorliegenden Befunden stehen Beobachtungen von Dung-Le et al.(1979), wonach Tryptophan keinen Einfluß auf die Abfallgeschwindigkeit haben soll. Eine geringere Beeinflussung zeigt die anschließende Infusion von EAS (EAS/72). Ringerlösung zeigt im Vergleich nur eine geringe Beeinflussung der Abfallgeschwindigkeit, was eher auf Verdünnungseffekte zurückzuführen ist (Abb.6). Die unter 24stündigem Dursten (Leerversuch) erzielte Abfallgeschwindigkeit liegt bei der Ratte im Bereich der Abbaugeschwindigkeit des Menschen. Widmark (1935) berichtet als erster über derartige Beeinflussungen der Abbaugeschwindigkeit mittels Alanin und Glycin beim Hund. Dorato et al.(1977) zeigten, daß nach oraler oder inhalativer Applikation von Äthanol an Mäuse, die Blutalkoholspiegel nach zusätzlicher postresorptiver Gabe von Lysin rasch absinken. Insgesamt scheinen die eigenen erhobenen Befunde und bisher bekannte Befunde darauf hinzuweisen, daß die Abbaugeschwindigkeit des Blutalkohols durch Aminosäuren manipulierbar ist.

4.1.2. Beeinflussung der Blutglucosekonzentration unter den einzelnen Versuchsbedingungen (Abb.3; Abb.6; Tab.2; Tab.5)

Mit Ausnahme des Versuches mit Äthanol und Fructose im verhältnis 1:3 (F37,5/72) liegen die Blutglucosekonzentrationen eng zusammen (Abb.3). Infolge des hohen Fructoseangebotes wird ein hoher Anteil in Glu-

cose umgebaut. Die geringen Veränderungen über 72 Stunden, besonders aber während der ersten 6 Stunden muß damit erklärt werden, daß Äthanol in konstanter Dosierung zugeführt wird, so daß die bei Alkoholexzeß zu beobachtende Hypoglycaemie nicht ausgelöst wird. Zum anderen wird bei den meisten Versuchen indirekt Glucose zugeführt. Bei dem Abbau von Tryptophan entsteht als Abbauprodukt die glucoplastische Aminosäure Alanin (IV/72). Im Infusionsversuch F/72 (Äthanol + Fructose in äquimolarer Dosis zu Tryptophan) wird Fructose fast vollständig in Glucose übergeführt. Die Konstanz der Blutglucosekonzentration im Versuch NA/72 (Nicotinamid + Äthanol) dürfte durch den Hungerstoffwechsel erklärbar sein.
Bei den Absetzversuchen (I/72, II/72, EAS/72 und D/72) zeigt nur die anschließende 24stündige Infusion von EAS-Lösung einen deutlichen Anstieg der Glucosekonzentration (Abb.6), was darauf schließen läßt, daß das enthaltene Glycerin und Xylit für die Gluconeogenese herangezogen wird.

4.1.3. Beeinflussung der Lactatkonzentration unter den einzelnen Versuchsbedingungen (Abb.5; Abb.8; Tab.4; Tab.7)

Bei allen 72-Stunden-Dauerinfusionsversuchen ist ein kontinuierliches Ansteigen der Lactatkonzentration zu beobachten. Die Lactatkonzentrationen der Versuche III/72 (Athanol12,5%); IV/72 (Tryptophan + Äthanol); V/72 (EAS + Äthanol) und NA/72 (Nicotinamid + Äthanol) liegen eng zusammen. Hiervon heben sich die Verläufe der Lactatkonzentrationen der Versuche mit EAS und hochdosierter Fructose zusammen mit Äthanol appliziert (V/72 und F37,5/72) deutlich ab. Die Ursache für den Lactatanstieg dürfte in zwei Faktoren zu suchen sein:

1.) Toxische Wirkung des Alkohols: Die Äthanolkonzentration erreicht Werte, die sich toxisch auf das Atemzentrum auswirken. Dies hat zur FOlge, daß infolge von Sauerstoffmangel die anaerobe Glycolyse gesteigert

wird, deren Endprodukt Lactat ist.

2.) Metabolische Wirkung von Äthanol: Durch den Abbau von Äthanol kommt es zu einer Verschiebung des Redox-Zustandes der Zellen zugunsten von NADH + H^+. Ein Indikator dafür ist der Anstieg des Lactat/Pyruvat-Quotienten zugunsten von Lactat (Hohorst,1959) . Offenbar überlagern sich in den Versuchen III/72 (Äthanol 12,5%), IV/72 (Tryptophan + Äthanol), V/72 (EAS + Äthanol und NA/72 (Nicotinamid + Äthanol) beide Effekte von hochdosierter Fructose, die für sich infundiert einen Lactatanstieg hervorruft,und Äthanol, wobei der Lactatanstieg in der Hauptsache durch die hochdosierte Fructose verursacht wird (Abb. 4, Tab.3). Das aus Fructose entstehende Pyruvat wird offensichtlich zu einem hohen Anteil in den Malatzyklus eingeschleust, um NADH + H^+ zu regenerieren. Die hohe Regenerationsrate von NADH + H^+ zu NAD^+ bewirkt über eine Verschiebung des Redox-Status der Leberzellen zugunsten von NAD^+ eine Erhöhung der Umsatzrate von Äthanol, so daß im Versuch F37,5/72 (Fructose 37,5% + Äthanol) die Blutalkoholkonzentration nicht ansteigt. Ähnliches dürfte auch für die hohen Lactatspiegel im Versuch V/72 (EAS + Äthanol) gelten. Das in der Lösung enthaltene Glycerin und Xylit kann via Glycolyse bzw. Hexosemonophosphatweg zu Pyruvat abgebaut werden und somit für die Regeneration von NADH + H^+ zur Verfügung stehen.
In Relation zu den übrigen Absetzversuchen steigt die Lactatkonzentration im Versuch EAS/72 (anschließende 24stündige EAS-Infusion nach 48stündiger Äthanolinfusion) am stärksten an. Dies wird mit Sicherheit durch die in der EAS-LÖsung enthaltenen Kohlenhydrate Xylit und Glycerin verursacht, die , wie oben erwähnt, zu Pyruvat abgebaut werden. Einen ähnlichen Befund findet man bei Versuch II/72 (anschließende 24stündige Infusion von 1%iger tryptophan-Lösung), was durch den Abbau von Alanin zu Pyruvat

erklärbar ist (Abb.8, Tab.7).

4.1.4. Veränderungen der Stoffwechselparameter unter den einzelnen Versuchsbedingungen

Die Erniedrigung des Gesamteiweißes im Serum (Tab.8) weist auf die toxische Wirkung des Alkohols, wie auch auf die Mangelernährung der Tiere hin.
Die starke Erniedrigung des Gesamteiweißes in der Leber (Abb.9,Tab.8) im Versuch F37,5/72 (Fructose: Äthanol = 3:1) könnte damit erklärt werden, daß Applikation von hochdosierter Fructose eine hohe Regenerationsrate von NAD^+ besteht, da alle Aminosäuren vor ihrer Einschleusung in den Citronensäurenzyklus NAD^+ abhängige Schritte zur Aktivierung in ihre CoA-Ester durchlaufen (Harper, Löffler, Petrides, Weiss, 1975) . Eine Erhöhung der NAD^+ Konzentration wäre somit in der Lage, die Abbaurate von Protein bzw. Aminosäuren zu erhöhen.
Die Zufuhr von hochwertigem Aminosäurengemisch (EAS in Versuch V/72) führt zu einer deutlichen Steigerung der Proteinsynthese (Abb.9, Tab.8), so daß die Wirkung von Äthanol auf den Proteinstoffwechsel überspielt wird. Gleiches gilt in geringerem Maße auch für die Gabe von Tryptophan (IV/72).
Die in der 2. Versuchsgruppe deutliche Erniedrigung der Proteinkonzentration in der Leber nach 24stündigem Absetzen der Äthanolinfusion und anschließender Infusion von Ringerlösung, Tryptophan und EAS weist darauf hin, daß die Regeneration der Proteinsynthese lange dauert und erneut die wirkliche Toxizität von Athanol zeigt (Abb.9, Tab.8a).
Die Senkung der Harnstoffkonzentration im Versuch F37,5/72 ist möglicherweise damit erklärbar, daß ein Teil des Harnstoffstickstoffes mittels Pyruvat aus Fructose reutilisiert wird (Tab.8). Hierfür spricht, daß die Alaninkonzentration in diesem versuch deutlich erhöht ist (Abb.11, Tab.9). Die starken Anstiege

der Harnstoffkonzentrationen in den Versuchen der 2. Versuchsgruppe (Tab.8a) zeigen, daß der Organismus sich nur langsam auf Anabolie umstellt und sich noch 24 Stunden nach Absetzen der Noxe katabol verhält.

Die Fetteinlagerung in die Leber bei Zufuhr von Äthanol hat mehrere Mechanismen. Das in der Leber abgelagerte Fett kann aus drei Quellen stammen:

1.) Alimentäres Fett (Lieber,1968,1970)
2.) Stimulation der Lipolyse im Fettgewebe (Mallov und Bloch,1955; DiUzio,1958; Mallov,1960; Brodie et al., 1961; Bode et al.,1970; Lieber,1970; Isselbacher et al.,1970).
3.) Triglyceridsynthese in der Leber (Nikkilä und Ojala,1963; Isselbacher et al.,1970).

Somit ergeben sich vier Mechanismen unter Äthamol, die zur alkoholischen Fettleber führen können:

1.) Erhöhte Mobilisation von FFS mittels adrenerg stimulierter Lipolyse aus den Triglyceriden des Fettgewebes;
2.) Verminderte β-Oxidation der FFS in der Leber (Lieber und Schmid,1960; Isselbacher et al.,1970; Lieber,1970);
3.) Herabgesetzter Ausstoß von Lipoproteinen (Baranoa und Lieber,1970; Schapiro et al.,1963; Baranoa,1981)
4.) Vermehrte Triglyceridsynthese in der Leber.

Die Befunde der Triglyceridkonzentration in der Leber (Abb.10, Tab.8,8a) zeigen, daß weder die Zufuhr von Tryptophan, noch die Zufuhr von Essentiellen Aminosäuren (EAS) einen Einfluß auf diese Mechanismen haben, was mit Befunden von Lieber und Rubin (1968) übereinstimmt. Im Vergleich hierzu scheint Nicotinamid (NA/72) die Entstehung der Fettleber etwas zu bremsen, was offenbar mit der Störung des Äthanolabbaues zusammenhängt, und von Baker et al.(1972) für die Nicotinsäure beschrieben wurde. Die starken Unterschiede in der 2.Versuchsgruppe (Abb.10,Tab.8a)

zeigen, daß die Zufuhr von 1%iger Tryptophanlösung (II/72) bzw. EAS (EAS/72) die Regeneration und damit den Abbau des Triglycerides in den Leberzellen erheblich fördern.
Die geringen Veränderungen im Cholesteringehalt der Leber sind darauf zurückzuführen, daß Äthanol seine Hauptwirkung auf den Fettsäurestoffwechsel entfaltet. Die starke Steigerung des Cholesteringehaltes in der Leber im Versuch F37,5/72 (Äthanol:Fructose = 1:3 (Tab.8,8a) ist auf die Besonderheit der Wechselwirkung von Fructose mit Äthanol zurückzuführen und ist auf Seite 83ff. dargestellt.

4.1.5. Beeinflussung der Aminosäuren und stickstoffhaltigen Substanzen unter den einzelnen Versuchsbedingungen.

4.1.5.1. Aminosäuren mit aliphatischer Seitenkette

Glycin: Die Konzentration im Versuch F/72 (Tab.9) unterscheidet sich nicht von derjenigen des Referenzwertes, während die übrigen Glycinkonzentrationen erniedrigt sind. Dieser Befund könnte indirekt über den Umweg der Umwandlung von Fructose zu Glucose und ihrem Abbau zu 3-Phosphoglycerat, woraus Serin aufgebaut wird, das leicht zu Glycin umgewandelt wird, erklärt werden. Für einen gesteigerten Umsatz spricht auch der erniedrigte Spiegel von Serin (Abb.13) in diesem Versuch.

Alanin: Der Anstieg von Alanin im Versuch F37,5/72 wurde auf Seite 88 interpretiert (Abb.11,Tab.9).
Die im Vergleich zum Referenzwert nicht erhöhte Alaninkonzentration im Versuch V/72 (EAS+Äthanol) dürfte über die Zufuhr von Glycerin und Xylit zustande kommen, deren Abbauprodukt Pyruvat ist, das mittels NH_3 und der GPT zu Alanin aufgebaut werden kann. Hierfür sprechen auch die gleich hohen NH_3-Spiegel in den

Infusionsversuchen V/72 und F37,5/72 (Tab.9e). Der in der 2.Versuchsgruppe hohe Alaninspiegel (Abb.11, Tab.9) und der gleichzeitig niedrige NH_3-Spiegel sprechen ebenfalls für diese Annahme.

Valin, Leucin und Isoleucin: Diese Aminosäuren sind im Versuch F37,5/72 deutlich erniedrigt (Tab.9a). Dies könnte mit der hohen Regenerationsrate von NAD^+ unter Fructose zusammenhängen, was auf Seite 88 erläutert wurde. Allgemein sind die Konzentrationen dieser Aminosäuren leicht erhöht bzw. unverändert (1. und 2. Versuchsgruppe). Dies könnte zum einen auf einen unspezifischen Hungereffekt, aber auch zum anderen auf eine alkoholspezifische Wirkung im Eiweißstoffwechsel, wie sie in 4.2.ff. beschrieben werden soll, zurückzuführen sein.

4.1.5.2. Aminosäuren mit einer Hydroxylgruppe

Serin und Threonin: Eine starke Erniedrigung der Serin- und Threoninkonzentration findet sich im Versuch NA/72 (Nicotinamid+Äthanol), was auf einen gesteigerten Umsatz beider Aminosäuren hinweist. Möglicherweise spielt das erhöhte Angebot von Nicotinamid und eine vermehrte Synthese von NAD^+ eine Rolle. Die Konstanz der Serinkonzentration im Versuch V/72 (EAS+ Äthanol) (Abb.13,Tab.9b) ist darauf zurückzuführen, daß Serin aus Threonin aufgebaut wird und im Versuch V/72 Threonin in ausreichender Menge zugeführt wird (Abb.15,Tab.9b). Die relative Erhöhung der Serinkonzentration im Versuch F37,5/72 im Vergleich zu den übrigen Versuchen der 1.Versuchsgruppe ist offenbar darauf zurückzuführen, daß Serin aus 3-Phosphoglycerat synthetisiert werden kann, das auch ein Abbauprodukt der Fructose ist. Im Versuch IV/72 ist die Konzentration von Serin leicht erhöht von Threonin leicht erniedrigt (Abb.13,Abb.15,Tab.9b). Tryptophan ist ein Induktor der Serin-Threonin-Dehydratase(Pitot und Munro,1970), das beide Aminosäuren zu Pyru-

vat bzw. α-Ketoglutarat abbaut. Theoretisch wäre ein starker Abfall der Threonin- und Serinkonzentration zu erwarten. Wie Abbildung 13 und 15 jedoch zeigen, sind die Serin- und Threoninkonzentrationen im Versuch IV/72 (Äthanol+Tryptophan) von denjenigen im Versuch III/72 (Äthanol alleine) nicht verschieden, so daß angenommen werden muß, daß die Wirkung von Tryptophan nicht zur Geltung kommt.

α-Aminobutyrat: α-Aminobutyrat kann aus α-Ketobutyrat synthetisiert werden. Zufuhr von Äthanol scheint diesen Stoffwechselweg zu fördern, wobei die Steigerung im Versuch V/72 und EAS/72 auf die Zufuhr von Threonin zurückzuführen ist (Abb.16,Tab.9b). Der Abfall der α-Aminobutyratkonzentration unter die Nachweisgrenze im Versuch F37,5/72 (Äthanol:fructose = 1:3) weist auf eine völlige Repression dieses Stoffwechselweges hin.

4.1.5.3. Monoaminodicarbonsäuren und ihre Amine

Asparaginsäure und Asparagin: Die Befunde sind nach dem bisherigen Stand der Kenntnisse über die Wechselwirkung zwischen Äthanol und Aminosäuren schwierig zu interpretieren, so daß nur Vermutungen angestellt werden können. Asparaginsäure spielt im Aspartatzyklus eine wichtige Rolle, der für die Synthese von Arginin und 5'-AMP von Asparagin ist. Die erniedrigten Konzentrationen von Aspartat und Asparagin im Versuch NA/72 (Äthanol+Nicotinamid) (Abb.17,Tab.9b,9c),sowie auch von Arginin (Tab.9d) sprechen für einen Eingriff von Nicotinamid in diesen Zyklus.

Glutaminsäure und Glutamat: Glutaminsäure entsteht beim Abbau von Histidin, Arginin und Prolin. Es hat als Aminogruppendonator vielfältige Aufgaben im Organismus. Glutaminsäure ist die Vorstufe der γ-Aminobuttersäure (GABA), die als inhibitorischer Neurotransmitter im ZNS eine wichtige Rolle spielt (Kanig,1973). Wie bei Asparaginsäure und Asparagin, so wird auch die

Konzentration von Glutaminsäure im Versuch NA/72 (Nicotinamid+Äthanol) abgesenkt. Glutamin hingegen wird in seinen Konzentrationen in allen Versuchen der 1.Versuchsgruppe nicht beeinflußt.

4.1.5.4. Schwefelhaltige Aminosäuren

Methionin und Cystein: Finkelstein et al. (1974) beschrieben äthanolinduzierte Veränderungen im Enzymhaushalt der Aminosäure Methionin. Unter Proteinmangeldiät bei Ratten, kommt es zu einem signifikanten Abfall der Aktivität der 5-Methyl-tetrahydrofolat-homocystein-synthetase, während die Aktivitäten der S-Adenosylmethioninsynthetase, der Cystathioninsynthase und der Betain-Homocystein-Methyltransferase signifikant anstiegen und die Aktivitäten der S-Adenosylhomocystein-Synthase und der Cystathionase sich nicht veränderten. Die Folgen sind ein Abfall der Methioninkonzentration, das damit vermindert für die Proteinsynthese zur Verfügung steht. Unter diesem Aspekt muß angenommen werden, daß Nicotinamid im Versuch NA/72 (Nicotinamid+Äthanol) die Wirkung von Äthanol auf Methionin noch verstärkt (Abb.18,Tab.9c). Da auch die Cysteinkonzentration im gleichen Versuch gegenüber III/72 (Äthanol alleine) erniedrigt ist, (Tab.9c) dürfte auch hier Nicotinamid eine Wirkung haben.
Taurin: Taurin ist ein Abbauprodukt von Cystein. Auch beeinflußt Nicotinamid im Versuch NA/72 diesen Abbauweg erheblich (Tab.9c). Der starke Anstieg von Taurin, Cystein und Methionin im Versuch EAS/72 ist durch die Zufuhr von Methionin mit der EAS-Lösung zu erklären.

4.1.5.5. Aminosäuren mit aromatischer Seitenkette

Phenylalanin und Tyrosin: Die Versuchsanordnungen haben auf die Phenylalaninkonzentration nur geringe Auswirkungen. Die Erhöhung im Versuch V/72 (EAS+Äthanol) ist durch die Zufuhr mit der EAS-Lösung erklärbar.

Der leichte Anstieg der Tyrosinkonzentration im Versuch IV/72 (Tryptophan+Äthanol) ist möglicherweise auf eine Stimulation der Tyrosinhydroxilase zurückzuführen; der Anstieg der Konzentration im Versuch V/72 (EAS+Äthanol) durch die Zufuhr von Phenylalanin mit der EAS-Lösung, wodurch vermehrt Tyrosin gebildet werden kann (Tab.9d).

Tryptophan: Unter Äthanoleinfluß fällt die Tryptophankonzentration ab, was auch zum Teil auf die Mangelernährung zurückzuführen ist, mit Ausnahme der Versuche IV/72 (Tryptophan+Äthanol) und V/72 (EAS+Äthanol). Die Wechselwirkung zwischen Äthanol und Tryptophan wurde von Badaway und Evans (1973a,b,c,d;1977;1979) analysiert. Sie fanden, daß infolge einer äthanolinduzierten Induktion des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms des Tryptophanabbaues, der Tryptophanpyrrolase, ein vermehrter Abbau von Tryptophan stattfindet. Fructose verhindert, daß es infolge des verschobenen Redox-Status der Leberzelle zu einer Ablagerung von Tryptophan in der Leber kommt (Badaway et al.,1979). Mangelernährung und die erörterten Stoffwechselveränderungen könnten die Befunde erklären (Tab.9d).

Histidin: Außer der Erhöhung der Konzentration im Versuch V/72 (EAS+Äthanol) durch Zufuhr von Histidin mit der EAS-Lösung - gleiches gilt auch für Versuch EAS/72 - wird der Histidinstoffwechsel offenbar weder durch Äthanol selbst noch durch Zusatz anderer Substanzen beeinflußt.

4.1.5.6. Zyklische Aminosäuren

Prolin: Der Abfall der Konzentration in den Versuchen IV/72, NA/72 und F/72 (Abb.19,Tab.9e) ist vielleicht auf die Verschiebung des Redox-Quotienten zugunsten von NAD^+ zurückzuführen, da der Abbau von Prolin NAD^+ abhängig ist. Der Anstieg im Versuch V/72 (Abb.19) ist auf die Zufuhr von Histidin zurückzuführen, da Prolin aus Histidin aufgebaut werden kann.

4.1.5.7. Aminosäuren mit einer ε-Amino-bzw. δ-Guanidino-Gruppe

Arginin: Die Ursachen der Konzentrationserniedrigung im Versuch NA/72 (Nicotinamid+Äthanol) wurden auf Seite 92 erörtert. Die Konzentrationen sind in allen Versuchen leicht vermindert (Tab.9e).

Lysin: Lysin spielt im Kollagenstoffwechsel eine Rolle. Im Versuch V/72 (EAS+Äthanol)kommt es trotz hoher Zufuhr der Aminosäure mit der EAS-Lösung zu einem Abfall der Konzentration (Tab.9e). Hierfür kann sowohl eine erhöhte Umsatzrate, als auch eine gesteigerte Ausscheidung in Betracht kommen. Die Erhöhung der Konzentration im Versuch F37,5/72 (Äthanol+Fructose = 1:3) kann damit erklärbar sein, daß der Abbau von Lysin $NADH + H^+$ abhängig ist. Eine Verschiebung des Redox-Quotienten zugunsten von NAD^+ führt offenbar zu einer Verminderung des Abbaues. Der Anstieg der Konzentration im Versuch EAS/72 (Tab.9e) ist auf die Zufuhr von Lysin in diesem Versuch zurückzuführen.

4.1.5.8. Stickstoffhaltige Substanzen

Ammoniak: Der Anstieg des Ammoniaks unter Äthanol (III/72) könnte auf eine Hemmung der Ammoniakfixierung bzw. des Harnstoffzyklus zurückzuführen sein. Die Erhöhung im Versuch IV/72 (Tryptophan+Äthanol) und V/72 (EAS+Äthanol) ist auf die Stickstoffzufuhr zurückzuführen. Die Erhöhung des Ammoniaks in den Fructose-Äthanol-Versuchen F/72 und F37,5/72 ist möglicherweise damit erklärbar, daß die Zufuhr von Fructose und Äthanol zu einer ATP-verarmung führt. Da die Ammoniakfixierung ATP-abhängig ist, könnte somit die Fixierung behindert sein (Tab.9e).

Ornithin: Es wird aus Arginin synthetisiert und nimmt den an Bicarbonat fixierten Ammoniak auf. Die Erhöhung der Konzentration im Versuch V/72 (EAS+Äthanol) weist auf den vermehrten Anfall von Stickstoff hin.

Die Erhöhung der Konzentration im Versuch IV/72 (Tryptophan+Äthanol) dürfte die gleiche Ursache wie in Versuch V/72 sein (Tab.9e).

Citrullin: Die allgemeine Erniedrigung der Konzentration in der 1.Versuchsgruppe weist darauf hin, daß die Fixierung von Ammoniak behindert wird durch Äthanol und daß der Zusatz anderer Substanzen diese Wirkung nicht aufheben kann. Der Anstieg im Versuch EAS/72 weist auf eine unbehinderte Fixierung von Ammoniak hin (Tab.9e).

4.2. Diskussion der Ergebnisse der Beeinflussung des Stoffwechsels mittels einer 72-Stunden-Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung .

4.2.1. Eiweißstoffwechsel

Die Phase von Infusionsbeginn bis zur 6.Stunde fällt in den akut-toxischen Bereich und zeichnet sich durch eine Hemmung der Proteinsynthese in der Leber aus (Renis et al.,1975; Perin et al.,1974; Oratz et al., 1978, Baranoa,1981) (Abb.20,Tab.10). Der Zeitraum von der 6. bis zur 24.Stunde ist durch einen Anstieg gekennzeichnet. Zur Zeit wird diskutiert, ob neben der Stimulation der Proteinsynthese auch ein Proteinsekretionsdefekt der "Exportproteine" vorliegt (Baranoa,1978). Der Konzentrationsabfall von der 24. zur 72.Stunde wird durch zwei Faktoren verursacht: 1.) Proteinmangel infolge Mangelernährung (Lieber,1981); 2.) Abbau des retinierten "Exportproteins" (Baranoa, 1978). Der leichte Abfall des Gesamteiweißes im Serum (Abb.20; Tab.10) zeigt an, daß unter chronischer Belastung mit Äthanol und infolge der Mangelernährung die Proteinsynthese zum Erliegen kommt (Renis et al., 1975; Baranoa,1978). Die Konstanz der Harnstoffkonzentration (Tab.10) ist schwierig zu erklären. Shaw (1978) berichtet, daß die Stickstoffbilanz bei chronischen

Alkoholikern nicht beeinflußt wird. Hingegen berichten Lieber(1978), Klatskin(1961), Rodrigo et al. (1971) über eine gesteigerte Stickstoffausscheidung infolge vermehrter Proteolyse von nicht sezerniertem Exportprotein.

4.2.2. Lipidstoffwechsel

Der beobachtete Verlauf der FFS über 24 Stunden (Abb.21) deutet auf eine Überlagerung mehrerer Effekte von Äthanol auf Mobilisation, Transport und Aufnahme durch die Leber hin. Der deutliche Anstieg in den ersten 3 Stunden deutet auf die Stimulation der Lipolyse über das Hypothalamus-Hypophysen-NNR-System hin, wie dies von Mallov und Bloch(1959) und Mallov, Brodie et al. (1961) beschrieben und untersucht wurde.
Der deutliche Abfall von der 3. bis zur 6.Stunde kann durch zwei Mechanismen bewirkt werden:
1.) Gesteigerte Aufnahme der FFS durch die Leber;
2.) Hemmung der Lipolyse.
Letzterer Effekt wurde von Jones et al (1965) am Menschen beschrieben. Der Anstieg zur 24.Stunde dürfte damit zu erklären sein, daß durch die steigende Blutalkoholkonzentration die Lipolyse in Gang gehalten wird bzw. eine Überlagerung mit der Lipolyse im Hungerstoffwechsel denkbar ist. Der Abfall der Konzentration nach der 24,Stunde dürfte auf eine toxische Wirkung des Äthanols auf die Lipolyse und auf die Leber zurückzuführen sein.
Die Zunahme des Triglycerdigehaltes durch Äthanol ist auf Seite 89 hinsichtlich der heute bekannten und wahrscheinlichen Mechanismen erklärt werden.

4.2.3. Serumaminosäuren und stickstoffhaltige Substanzen

Valin, Leucin und Isoleucin: Den Anstieg der Aminosäuren erklärt Baranoa (1978) mit HIlfe eines durch Äthanol in den Leberzellen hervogerufenen Se-

kretionsdefekt (Abb.24,Tab.11a). Dieser führt zu erheblichen Veränderungen im Proteinspektrum der Leberzelle, die mit verstärktem Abbau von Strukturprotein antwortet, was sich als vermehrter Ausstoß von Valin, Leucin und Isoleucin bemerkbar macht. Ähnliche Befunde erhoben Shaw und Lieber (1978) an chronisch mit Alkohol gefütterten Pavianen und Trinkern. Es zeigte sich, daß der Anstieg der Aminosäuren im Zusammenhang mit dem Stadium des alkoholischen Leberschadens steht. Zum anderen ist auch die Aufnahme der verzweigtkettigen Aminosäuren in die Leber herabgesetzt (Perin et al.,1980; Chambres und Picirillo,1973).

Asparaginsäure und Asparagin: Einen abnormen Verlauf zeigt Asparagin (Abb.26,Tab.11c). Der extreme Abfall der Konzentration weist darauf hin, daß die Transaminierung der Asparaginsäure völlig reprimiert sein muß und sich langsam erholt. Diese Annahme wird durch den spiegelbildlichen Konzentrationsverlauf der Asparaginsäure unterstützt (Abb.26,Tab.11b).

Glutaminsäure und Glutamin: Der kontinuierliche Abfall der Glutaminkonzentration zeigt an, daß die Bildung von Glutamin gestört ist (Abb.27,Tab.11c). Dieser Befund stimmt mit Beobachtungen von Vexler et al., (1978) überein. Der Anstieg der Glutamatkonzentration nach 24 Stunden auf den Ausgangswert zeigt die Anpassung des Organismus an die Äthanolbelastung.

Tryptophan: Das Verhalten der Konzentration innerhalb der ersten 6 Stunden (Abb.29,Tab.11d) ist auf die kompetitive Verdrängung von Tryptophan aus seiner Albuminbindung durch FFS zurückzuführen. Anstieg und Abfall des Serumtryptophans gehen mit dem Konzentrationsverlauf der FFS (Abb.21) in den ersten 6 Stunden parallel.

Ammoniak, Ornithin und Citrullin: Der Anstieg des Ammoniaks (Abb.32,Tab.11e) unter chronischer Äthanolbelastung dürfte auf eine verminderte Fixierung des

Ammoniaks an Ornithin zurückzuführen sein. Unter diesem Aspekt dürfte der Anstieg der Ornithinkonzentration (Abb.32,Tab.11e) und die fast gleichbleibende Konzentration von Citrullin (Abb.32,Tab.11e) zu erklären sein.
Insgesamt zeigen die Verlaufsbeobachtungen, daß Äthanol bei einzelnen Aminosäuren massiv in deren Stoffwechsel eingreift, jedoch der Organismus versucht, sich an diese Alteration anzupassen und diese auch zu kompensieren versucht. Aus dieser Sicht dürfte die Entstehung der körperlichen Abhängiggkeit mit ihren Folgen zu verstehen sein.

4.3. Diskussion der Ergebnisse der pathologischen Anatomie

Die in Abbildung 36 dargestellte Gerade beschreibt den linearen Zusammenhang zwischen Zeit, morphometrischem Verfettungsgrad und biochemisch ermittelter Triglyceridzunahme. Somit ist es möglich, die Veränderungen in der Leber als Funktion gegenüber der Zeit quantitativ zu beschreiben. Ein ähnliches System der Beschreibung zwischen Triglyceridgehalt der Leber und morphometrischem Verfettungsgrad wurde von Kremer(1970) dargestellt. Anahdn seiner Regressionsformeln können zusätzliche Informationen, wie z.B. Körpergewicht, mit einbezogen werden.
Abbildung 37 stellt die Ergebnisse des Verfettungsindex (V.I.) der Versuche NA/72 (Nicotinamid + Äthanl), IV/72 (Tryptophan + Äthanol), V/72 (EAS + Athanol) und F/72 (0,77%Fructose + Äthanol) und F37,5 (Äthanol : Fructose = 1:3) dar. Sieht man vom Versuch NA/72 ab, dessen niedriger Index durch die Hemmung der Äthanolverstoffwechselung zustande kommt, so hat die Zufuhr von Tryptophan mit Äthanol (IV/72) und EAS mit Äthanol (V/72) den günstigsten Index. Den höchsten Wert zeigt der Versuch F37,5//2, während der Versuch F/72

(0,77%Fructose+Äthanol) einen nur wenig schlechteren Index aufweist, wie der Versuch IV/72.
Abbildung 38 zeigt die Indices der Absetzversuche I/72, II/72 und EAS/72. Tryptophan zeigt den niedrigsten Index (Versuch II/72), gefolgt von Versuch EAS/72. Das Absetzen der Noxe genügt alleine nicht; sie ist zwar notwendige Bedingung für die Organregeneration, aber nicht hinreichend, wie die alleinige Zufuhr von Ringerlösung zeigt.

Die Fotos 2 - 6 zeigen die Wirkung von Äthanol über 72 Stunden auf die Zellorganellen. Zu beachten ist, daß neben den Mitochondrien und dem RES auch der Zellkern betroffen ist. Die schollige Degeneration des Randchromatins der Zellkerne weist darauf hin, daß Äthanol direkt in den DNS-Stoffwechsel eingreift. Die Schwellung der Mitochondrien und der Zerfall der Cristae zeigen, daß Äthanol den Membranstoffwechsel der Mitochondrien schwer stört (Effekt bereits nach 6 Stunden vorhanden!) (Iseri et al.,1966; Rubin et al.,1970). Die Alteration des RES weist auf eine Störung der Proteinsynthese hin. Die Ablagerung von Lipiden in Form von Vakuolen bewirken durch ihre räumliche Ausdehnung eine Störung der Kompartimente der Leberzelle und der Diffusionswege in der Zelle. Foto 7, 8 und 9 sind äquivalent zu den Versuchen I/72 und II/72. Auch hier bestätigt sich die These, die über die Regeneration der Leber nach chronisch-toxischer Äthanolbelastung weiter oben gesagt wurde. Sind im Versuch I/72 (Foto 7) die Mitochondrien stark vergrößert, aufgehellt mit nur teilweise erhaltenen Cristae zu finden, so sind im Versuch II/72 (Foto 8) die Mitochondrien zwar vergrößert und mit aufgehellter Matrix, jedoch sind die Cristae erhalten.
Foto 10 zeigt den günstigen Effekt von Tryptophan im Versuch IV/72 (Tryptophan+Äthanol). Wichtig ist, daß besonders der Zellkern vor der toxischen Äthanolwirkung geschützt wird. Das rauhe ER, die Ribosomen

und die Mitochondrien, die kaum geschwollen sind und deren Cristae intakt sind, sind ein starkes Argument für eine Schutzwirkung der Aminosäure Tryptophan gegenüber der toxischen Wirkung von Äthanol auf die Leber. Gleiches gilt auch für den Versuch V/72 (EAS+ Äthanol) (Foto 11).
Der Versuch F37,5/72 (Äthanol: Fructose = 1:3) (ohne Foto) ruft zwar eine extreme Verfettung der Leberzellen hervor, jedoch sind die Mitochondrien nicht verändert. Die Auflösung des rauhen ER spricht für eine schwere Störung der Proteinsynthese mit den Folgen für den Aminosäurenstoffwechsel, wie sie hinreichend auf Seite 40ff. dargestellt sind.

4.4. Diskussion der Ergebnisse der Humanversuche

4.4.1. Enzym- und Proteinstoffwechsel

Die Enzyme GOT (Abb.39,Tab.17a,b), GPT (Tab.17a,b), AP (Abb.41,Tab.17a,b) und ChE (17a,b) zeigen während der Entzugsphase in der Verumgruppe günstigere Verläufe, als in der Placebogruppe. Die AP (Abb.41) zeigt nach 8 Tagen ein statistisch signifikant besseres Ergebnis (2 = 0,05) in der Verumgruppe als in der Placebogruppe. Lediglich die gamma-GT zeigt in der Verum- und Placebogruppe keinerlei Beeinflussung (Abb.40,Tab.17a,b). Der günstige Verlauf der ChE unter Gabe von EAS unterstützt die in den Tierversuchen erhobenen Befunde, daß EAS und Tryptophan die Regeneration der alkoholgeschädigten Leber fördern. Die Befunde deuten auch darauf hin (Tab.17a,b), daß nach Absetzen von Äthanol zunächst eine Verschlechterung der Leberfunktion eintritt, die durch Gabe von EAS oder Tryptophan abgefangen werden könnte und dadurch ein akutes Leberversagen in kritischen Fällen verhindert werden könnte.
Einen günstigen Effekt übt EAS auf das Gesamteiweiß

im Serum in der Verumgruppe (Abb.24,Tab.17a,b) aus, wobei sich die Werte der Verumgruppe von denjenigen der Placebogruppe signifikant unterscheiden. Dies ist ein Hinweis darauf, daß die Proteinmangelsituation des Trinkers mit EAS günstig zu beeinflussen ist.

4.4.2. Aminosäurenstoffwechsel

Es wurde beobachtet, daß in der EAS-Studie in der Placebogruppe die Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin zum Höhepunkt der klinischen Entzugssymptomatik ansteigen und mit dem Abklingen der Symptomatik wieder abfallen (Abb.43, 44, 45;Tab.18a). In der Verumgruppe fallen die Aminosäuren kontinuierlich ab (Abb.43,44) mit Ausnahme von Isoleucin, das einen Verlauf aufweist, wie er in der Placebogruppe beobachtet wurde. Ein ähnlicher Effekt wurde unter 1%iger Tryptophan-Lösung bei den verzweigtkettigen Aminosäuren beobachtet (Abb.56,57;Tab.19a). Die Ausgangswerte befinden sich in beiden Studien sowohl im unteren als auch im oberen Normbereich, was nach Shaw und Lieber (1978) ein Hinweis auf das Stadium des alkoholischen Leberschadens sein soll.
Auffallend in beiden Studien ist die extreme Erniedrigung der Cysteinkonzentration (Tab.18c;Abb.63; Tab.19c), was auf die Fehl- und Mangelernährung des Trinkers, aber auch auf einen massiven Eingriff des Alkohols in den Methionin-Cystein-Stoffwechsel hinweist. Interessanterweise befinden sich die Ausgangswerte von Methionin in beiden Studien im Normbereich (Tab.18c; Abb.62; Tab.19c).
Tryptophan ist in beiden Studien deutlich unter den Normbereich erniedrigt als Hinweis auf die Fehl- und Mangelernährung der Patienten. Der Anstieg der Tryptophankonzentration in den Normbereich erst gegen Ende des Entzuges (Abb.66) bzw. an die untere Normgrenze in der EAS-Studie (Abb.51) ist ein Hinweis auf die zentrale Bedeutung in der Deutung der Patho-

physiologie des Alkoholentzugsdelirs.
Die hohe Konzentration von Ammoniak (Abb.54,Tab.18e; Abb.70,Tab.19e) ist sowohl in der EAS-Studie, als auch mittels Tryptophan nicht zu beeinflussen. Dies deutet auf eine erhebliche Verwertungsstörung von Ammoniak hin.
Der deutliche Abfall der Harnstoffkonzentration unter Tryptophan (Abb.71,Tab.19e) deutet auf eine vermehrte Reutilisation des Harnstoffes hin, was eine Verbesserung der Stickstoffbilanz beim Alkoholiker bedeuten könnte.
Insgesamt läßt sich zeigen, daß eine Beeinflussung des gestörten Aminosäurenstoffwechsel beim Alkoholiker im Akutentzug möglich ist. Dabei zeigt sich, daß die Gabe von EAS-Lösung eher eine stabilisierende Wirkung auf den Verlauf der Aminosäuren im Akutentzug hat, während 1%ige Tryptophan-Lösung erhöhte oder erniedrigte Aminosäurenkonzentrationen in den Normbereich zurückführt.
Das Aminosäurenspektrum (Abb.72 - 76; Tab.20a - d) von 26 Trinkern, die dem Akutentzug unterzogen wurden und Entzugserscheinungen des Stadiums II/III entwickelten, wurden zu Beginn des Entzuges aufgezeichnet. Insgesamt sind 2/3 aller erfaßten Aminosäuren und stickstoffhaltigen Substanzen pathologisch in ihren Konzentrationen verändert:

1.) erhöht: Phenylalanin; Arginin; Histidin; Asparaginsäure; Ammoniak; Taurin.

2.) erniedrigt: Lysin; Threonin; Tyrosin; Tryptophan; Alanin; Cystein; Glutaminsäure; Glutamin; Prolin; Citrullin.

3.) unverändert: Isoleucin; Leucin; Valin; Methionin; Asparagin; Glycin; Serin; Ornithin.

4.5. Zur Deutung der Pathobiochemie und Pathophysiologie des Alkoholentzugsdelirs

Die Annahme, daß Alkoholismus mit Störungen im Aminosäurenstoffwechsel zusammmenhängen könnte, wurde erstmals von Widmark (1935) geäußert.
Nai-Shin-Chu (1979) fand bei alkoholabhängigen Ratten nach Alkoholentzug im Cortex des Rattengehirnes Serin, GABA, Alanin, Threonin und Lysin erniedrigt. Hingegen waren die Konzentrationen im Stammhirn der Ratte von Glutaminsäure und Phosphoäthanolamin erhöht und diejenigen von Cystathionin und Lysin erniedrigt.
Griffiths und Liitleton (1977) fanden ähnliche Verhältnisse im ZNS bei Mäusen. GABA und Prolin waren nach chronischer Alkoholbelastung im ZNS erniedrigt und Aspartat erhöht. Veränderungen fanden sich auch bei Serin, Alanin und Isoleucin. Während der Entwicklung der körperlichen Abhängigkeit fanden sie im Serum einen Anstieg von Glycin und Threonin, sowie einen Abfall von Tyrosin und Tryptophan.
Weber (1979) fand bei Trinkern mit alkoholischer Hepatitis eine Erniedrigung von Prolin, Alanin, α-Aminobutyrat, Isoleucin, Leucin, Valin und Histidin, während Tyrosin und 3-Methyl-histidin erhöht waren.
Der Vergleich mit den eigenen Befunden zeigt gewisse Parallelitäten zu den Verschiebungen der Serumaminosäuren bei den untersuchten Alkoholikern, jedoch sind Tierversuchsergebnisse gerade auf diesem Gebiet nur im Groben auf den Menschen übertragbar. Wichtig ist, daß der Verschiebung des gesamten Aminosäurenspektrums in Zukunft größere Bedeutung zugemessen werden muß.
Wie die eigenen Versuche zeigen, muß der Aminosäure Tryptophan für die Deutung der Pathogenese des Alkoholentzugsdelirs, sowie seinem Transmitterprodukt Serotonin eine wichtige Rolle zugemessen werden. Wie die in Tafel 6 zusammengestellten Beobachtungen an Trinkern im Alkoholentzugsdelir zeigen, beeinflußt die Zufuhr von Tryptophan bzw. EAS solche Symptome,

die eng mit dem Serotoninstoffwechsel im ZNS zusammenhängen. Dazu gehören Schlafstörungen und Halluzinationen. Aus der Neurochemie ist bekannt, daß Serotonin an der Steuerung des Schlaf-Wach-Zyklus beteiligt ist (Jouvet,1972).
Pohorecky et al. (1974) fanden bei akuter Belastung von Mäusen mit Alkohol einen deutlichen Anstieg der Serotoninkonzentration im ZNS. Gleichzeitig stieg aus die Aktivität der Tryptophanhydroxilase, des Schlüsselenzyms im ZNS für die Bildung von Serotonin. Nach Alkoholentzug fanden sie bei Mausen erniedrigte Tryptophanplasmaspiegel, sowie eine um 30% erhäöhte Aktivität der Tryptophanhydroxilase gegenüber der Normalaktivität. Hill und Reyes (1978) zeigten an Ratten, daß Störungen des Serotoninhaushaltes durch Äthanol zu Veränderungen des Schlafverhaltens führen, ähnlich wie bei Alkoholikern. Äthnaol bewirkt eine Verkürzung des REM-Schlafes und einen Anstieg der slow-wave-Schlafzeit. Wurde Äthanol zusammen mit Tryptophan verabreicht, so wurde die Latenzzeit des Auftretens von REM-Schlaf verkürzt. Tabakoff und Ritzmann (1974) fanden nach akuter Äthanolinjektion bei Mäusen einen Anstieg der 5-OH-Indolessigsäure, des Abbauproduktes von Serotonin, im ZNS. Nach Jouvet (1969) soll 5-OH-Indolessigaäure die Regulation des Wechsels von SWS und REM-Schlaf steuern. Banki und Vojinik(1978) fanden bei 11 weiblichen Alkoholikern im Entzugsdelir signifikant erniedrigte Serotonin- und 5-OH-Indolacetat-Spiegel im Liquor cerebrospinalis. Diese Veränderungen verschwanden nach Abklingen der Entzugssymptomatik. Takahashi et al. (1976) fanden, daß die für den Abbau verantwortliche Monoaminooxidase (MAO) im Entzugsdelir eine signifikant erniedrigte Aktivität aufweist im Vergleich zu gesunden Personen. Sie folgern daraus, daß das Entzugsdelir auf einer Störung des Serotonin-Stoffwechsels und der Hemmung der MAO beruhen könnte. Olson et al. (1976) fanden bei Alkoholikern eine verminderte Ausscheidung von 5-OH-

Indolacetat. Sie erklären den Befund damit, daß Äthanol die Umsetzung von Tryptophan zu 5-OH-Indolacetat hemmt (Askar,1978). Campioni und Russo-Peres (1980) folgern aus ihren Behandlungserfolgen mit 5-OH-Tryptophan im Entzugsdelir, daß der Tryptophan-Serotonin-Haushalt gestört ist. Nach ihren Ergebnissen kommt es durch Absetzen von Alkohol auch zu einem Konzentrationsabfall des Alkoholabbauproduktes Acetaldehyd im ZNS, das die MAO hemmt. Dadurch erfolgt eine Reaktivierung der MAO im Sinne eines Rebound-Effektes, wodurch ein extremer Serotonimangel im ZNS ensteht (siehe auch Ergebnisse von Banki und Voijnik (1978) Seite 105). Der Serotoninmangel führt zu einer erheblichen Störung des REM-Schlafes, was sich in Form von Halluzinationen äußert, die als desynchronisierte Träume der REM-Phase aufgefaßt werden. Dies wird auch durch Befunde der gleichen Autoren belegt, wonach die REM-Phase bei Trinkern kurz vor Ausbruch des Delirs um 100% gegenüber der REM-Phase gesunder Personen verlängert ist. Neben den Vorgängen im ZNS im Entzugsdelir dürften auch die Veränderungen in der Leber (Badaway und Evans,1973a,b,c,d,;1977;1979) von Bedeutung sein. Die Reaktivierung der Tryptophanpyrrolase, sowie die Substratinduktion durch Tryptophan selbst, das unter Äthanoleinfluß in der Leber abgelagert wird, führt zu einem verstärkten Abbau des noch vorhandenen Tryptophans. Dies wird durch Befunde von Hjorth et al.(1980) unterstützt, wonach bei Tryptophanbelastung von Alkoholikern im Akutentzug es zunächst zu einem Abfall der Serumtryptophankonzentration kommt, was für eine vermehrte Aufnahme von Tryptophan spricht. Eigene Beobachtungen bei Zufuhr von 1%iger Tryptophan-Lösung bei Trinkern im Akutentzug sprechen für die Hypothese von Rebound-Phänomenen im Tryptophanstoffwechsel. Gleichzeitig ist der alimentär bedingte ausgeprägte Tryptophanmangel bedeutsam, der die gesamte Stoffwechselsitua-

tion noch verschärft, so daß der Serotoninbedarf erst recht nicht gedeckt werden kann.
Therapeutischer Ansatz ist demnach die ausreichende Tryptophanzufuhr, wie dies von Campioni und Russo-Perez(1980) praktiziert haben und wie dies in den eigenen Studien durch die Zufuhr von 1%iger Tryptophan-Lösung bzw. EAS-Lösung erfolgte. Die von den oben genannten Autoren gemachten Beobachtungen und eigene Beobachtungen (Tafel6) beim therapeutischen Einsatz von Tryptophan im Akutentzug stimmen überein. Die Befunde von Campioni und Russo-Perez(1980), sowie die eigenen klinischen Beobachtungen haben gezeigt, daß trotz des Einsatzes von Tryptophan bzw. 5-OH-Tryptophan auf Sedativa nicht ganz verzichtet werden konnte. Dies deutete darauf hin, daß die Ursachen nicht nur im Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsel zu suchen sind, sondern daß das Entzugsdelir eine komplexere Pathophysiologie aufweist. Immerhin konnte mit dem Einsatz von Tryptophan die Menge an Distraneurin^{R} auf über 50% der üblichen Dosis reduziert werden, was im Hinblick auf die hohe Suchtpotenz und den notwendigen intensivmedizinischen Aufwand unter Distraneurinbehandlung ein ganz wesentlicher Fortschritt war. Auf der Suche nach zusätzlichen unkomplizierten und kausal angreifenden Therapiemöglichkeiten kam dem Magnesium als sinnvolle Therapie Bedeutung zu. Die Therape mit Magnesium war den alten Hausärzten vor Entdeckung der Psychopharmaka bei erregten Patienten wohlbekannt. In neuester Zeit wurde erkannt, daß chronischer Alkoholkonsum erhebliche Wirkung auf den Magnesiumhaushalt des Organismus hat. Leinert et al. (1981) fanden 14 Stunden nach akuter Äthanolbelastung bei 20 gesunden Probanden einen signifikanten Abfall des Serumamgnesiums und des Erythrozytenmagnesiums. Fischer, Kattermann et al.(1979) zeigten, daß Äthanol eine Hypermagnesiurie verursacht. Der Mechanismus ist unklar. Zusätzlich wird die Resorption von Magnesium aus dem Darm durch Äthanol gehemmt (Harper,

et al. ,1975), so daß insgesamt im Laufe der Zeit beim Trinker eine Magnesiumverarmung des Organismus entsteht. Flink et al.(1981) zeigten, daß der bestehende Serummagnesiummangel als Ausdruck der bereits bestehenden negativen Magnesiumbilanz noch dadurch verschärft wird, daß im Akutentzug durch einen Anstieg der FFS Magnesium noch zusätzlich gebunden wird. Eigene Beobachtungen an 10 Trinkern im Akutentzug zeigten, daß diese Patienten auf dem Höhepunkt des Entzuges einen Serummagnesiumspiegel von nur 0,65mMol/l (± 0,075mMol/l) (Normbereich: 0,8 - 1,0mMol/l) aufwiesen. Bei 2 Trinkern wurde zusätzlich der Liquormagnesiumspiegel bestimmt. Es fand sich eine Erniedrigung auf 1,0mMol/l (Normbereich: 1,0 - 1,5mMol/l). Es muß daher angenommen werden, daß die Ursache für die Erregungszustände und den Tremor ein Magnesiummangel im Serum und im Liquor sein könnte. Magnesium ist neben Calcium dasjenige Ion, welches zur Membranstabilisierung beiträgt. Flink, Francis et al. (1954), Suter und Klingman (1955), Shulsinger und Forni (1976) und Flink, Omar et al.(1981) haben aus diesen Überlegungen heraus Magnesiumsulfat zur Behandlung des Entzugsdelirs eingesetzt. Es zeigte sich, daß der Entzugstremor, sowie Halluzinationen und die Krampfbereitschaft und auch die motorische Unruche des Patienten sehr günstig beeinflußt wird. Flink, Omar et al.(1981) haben eine Speziallösung entwickelt, die neben Magnesiumsulfat, Insulin, Glucose und Thiamin (Vitamin B_1) enthält. Sie konnten hiermit erfolgreich lebensbedrohliche Delirien bei Alkoholikern mit zusätzlichen Erkrankungen (Pneumonie, Lebercirrhose) behandeln. In der eigenen Beobachtungsreihe wurde Magnesium als Magnesiumascorbat (Magnorbin^R) verabfolgt. Die klinischen Beobachtungen decken sich mit denen der oben genannten Autoren. Empirisch hat sich gezeigt, daß der Alkoholiker im Akutentzug einen enormen Magnesiumbedarf hat. Der therapeutische Effekt

von Magnesiumascorbat zusammen mit EAS wird erst sichtbar, wenn innerhalb der ersten 8 - 16 Stunden, je nach Schweregrad der Entzugssymptomatik, 1 - 2Gramm Magnesium infundiert werden, wobei die Initialdosis (260 - 780mg Magnesium) in Form eines "Bolus" über 15 Minuten injiziert werden muß. Die restliche Dosis wird über Perfusor mit einer Dosierung von 39 - 78mg/h über 8 - 16 Stunden appliziert. Die weitere Dosierung wird nach dem aktuellen Serummagnesiumspiegel ausgerichtet. Zusammenfassend läßt sich feststellen:
Neben der biochemischen Theorie der Störung des Tryptophan/Serotonin-Haushaltes bei Alkoholikern im Entzugsdelir, spielt auch der Magnesiummangel offenbar eine wichtige Rolle für die Deutung des Pathomechanismus des Entzugsdelirs. Phänomene der Übererregbarkeit des peripheren Nervensystems und des ZNS werden mit Magnesium sehr günstig beeinflußt. Die Kombination von Tryptophan und Magnesium hat bei den eigenen Untersuchungen die endgültige Loslösung von der Anwendung von Psychopharmaka und Clomethiazol in der Behandlung des Entzugsdelirs gebracht.
Die Anwendung von Vitamin B_1 und B_6 in der Behandlung des Entzugsdelirs leitet sich aus der Erkenntnis ab, daß der Alkoholiker neben Eiweiß- und Magnesiummangel auch einen erheblichen Vitaminmangel hat (Schuler, 1981; Lieber,1980; Hoes,1979). Pflughaupt et al.(1977) zeigten, daß im Akutentzug die Vitamin B_1-Resorption herabgesetzt ist. Vitamin B_1 spielt eine wichtige Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel, der wichtigsten Energiequelle des ZNS. Als Thiaminpyrophosphat ist es für die Erregungsübertragung im peripheren Nerven und für die Erholungsphase nach der Nervenerregung essentiell (Pflughaupt et al.,1977). Auch der Tryptophanstoffwechsel ist vom Thiamin abhängig. Klinisch relevante Erscheinungen des alkoholbedingten Thiaminmangels sind die alkoholische Polyneuropathie und die Wernicke'sche Encephalopathie. Diese ist als Sonder-

form der Beriberi-Krankheit (klassischer Thiamin-Mangel) klassifiziert worden (Soykar,1979). Hochdosierte Gabe von Thiamin kann das in der Regel tödliche Ende dieser Erkrankung verhindern (100mg Thiamin/d). Im eigenen Patientenklientel wird Thiamin über die ganze Zeit des Akutentzuges in einer Dosis von 200mg täglich appliziert. Hierdurch konnten die unter Clomethiazoltherapie oft auftretenden postdeliranten Korsakow-Psychosen und Wernicke'sche Encephalopathie verhindert werden. Offenbar greift Clomethiazol in den Thiamin-Stoffwechsel ein (Clomethiazol ist das Spaltprodukt des Thiamins!).

Der hochdosierte Zusatz von Vitamin B_6 ergibt sich aus der Tatsache, daß es das Coenzym des Aminosäurenstoffwechsels ist. Der entscheidende Schritt der Umwandlung von 5-OH-Tryptophan in Serotonin mittels der Tryptophandecarboxylase ist B_6-abhängig. Somit wird auch für die optimale Umsetzung von Tryptophan in Serotonin vorgesorgt.

Die Art und Weise der Applikation der einzelnen Komponenten ist in den Tafeln 8 - 10 dargestellt.

Die über 24 Stunden wechselnde Dosierung von EAS und 1%iger Tryptophan-Lösung beruht auf folgenden Befunden: die klinische Beobachtung hat gezeigt, daß das Alkoholentzugsdelir in der Regel nur in einem bestimmten Tagesbereich ausbricht. Dieser Zeitbereich konnte auf 17 - 21 Uhr festgelegt werden. Wurde in dieser Zeit die EAS-Dosierung nicht erhöht, so brach das Delir aus und war therapeutisch schwer mit EAS "einzufangen", was auch auf eine eigene Gesetzlichkeit des Delirs hinweist. Wurde die EAS-Dosierung auf das 1,5 - 2fache der Tagesdosis erhöht, so blieb dieses Phänomen aus. Das physiologische Korrelat zu diesen klinischen Beobachtungen dürfte in dem von Wurtman (1968, 1970) beschriebenen Befund liegen, daß Tryptophan unter normaler Kost einen Anstieg zwischen 14 und 22 Uhr um das 1,6fache des Vormittages (ab 7:30Uhr) zeigt. In diesem Zusammenhang fand er, daß, wenn Tryptophan

zwischen 6 und 9 Uhr gegeben wird, die anschließend gemessene Kynureninausscheidung im Urin hoch war. Eine Tryptophangabe zwischen 18 und 21 Uhr hingegen führte zu einer niedrigen Kynureninausscheidung. Dies deutet darauf hin, daß auch der Tryptophanabbau über die Leber circadian gesteuert wird. Faßt man alle bisherigen Befunde über den Tryptophan/Serotonin-Stoffwechsel zusammen, so wird erkenntlich, daß ein komplexes Gefüge völlig desynchronisiert ist. Ein Hinweis auf den Zusammenhang zwischen Delir und Circadianrhythmus ist die klinische Beobachtung, daß Halluzinationen tagsüber beim Trinker im Delir nur wenig vorhanden sind, zum Abend hin auf ein Maximum hinsteuern. (Abb.78).
Für eine erfolgreiche Therapie lassen sich somit folgende Faktoren beschreiben:

1.) Zufuhr von EAS bzw. Tryptophan;
2.) Zufuhr von Magnesium
3.) Zufuhr von Vitamin B_1 und B_6;
4.) Circadiane Dosierung von EAS bzw. Tryptophan.

Aus den dargelegten Gedankengängen läßt sich für das Wesen des Alkoholentzugsdelirs folgendes aussagen:

1.) Das Alkoholentzugsdelir ist eine klinisch sichtbare Erscheinung einer schweren Stoffwechselstörung im Organismus allgemein und besonders im ZNS.

2.) Das klinische Bild des Alkoholentzugsdelirs muß daher als Alarmsignal des ZNS aufgefaßt werden.

3.) Ursache für die Erscheinungsform des Delirs sind Störungen in 3 Bereichen, die eine enge Wechselbeziehung aufweisen: Aminosäurenhaushalt, Elektrolythaushalt und Vitaminhaushalt. Zusätzlich muß eine gestörte Circadianrhythmik, sowie eine Störung der Blut-Hirn-Schranke angenommen werden.

4.) Daraus ergibt sich, daß die Behandlung des Alkoholentzugsdelirs nicht mit Psychopharmaka erfolgen darf, sondern kausal an beschriebenen Stör-

ungen angreifen muß.

5.) Aus den Überlegungen ergibt sich, daß die Behandlung des Alkoholentzugsdelirs nicht die Angelegenheit des Psychiaters, sondern die des intensivmedizinisch und ernährungsphysiologisch geschulten Internisten sein muß.

Vereinfacht kann man sagen: Die Behandlung des Trinkers im Entzugsdelir ist ein Problem der Stoffwechselphysiologie und der parenteralen Ernährung.

Unter dem Begriff der parenteralen Ernährung ist hier zu verstehen, daß dem Trinker in der Entzugsphase eine Aminosäurenlösung zugeführt wird, deren Zusammensetzung dem verschobenen Aminosäurenspektrum des Trinkers angepaßt ist. Hiermit wird die gleiche Forderung erhoben, wie sie für die Behandlung der hepatischen Encephalopathie - diese wird genauso wenig mit Psychopharmaka behandelt! - seit längerem erfolgreich in die Praxis umgesetzt wird. Die Anwendung der EAS- Lösung mit dem Aminosäurenmuster der Kartoffel-Ei-Diät muß als richtiger Schritt in diese Richtung bewertet werden. Sie ist jedoch als Prototyp anzusehen. Grundlagenforschung auf diesem Gebiet ist dringend erforderlich. Herausragendstes Merkmal der vorgeschlagenen Therapieform ist, daß sie praktisch nebenwirkungsfrei ist und als stärkstes Argument die Tatsache aufweist, daß sie an Kausalfaktoren angreift und vor allem keine neue Sucht erzeugt. Somit steht der Vorschlag im diametralen Gegensatz zu den heute praktizierten körperlichen "Entziehungskuren", die allesamt in Wirklichkeit Drogensubstitutionstherapien sind. Es kann mit Recht behauptet werden, daß die derzeitige klinische Anwendung von Psychopharmaka und Clometiazol in der Behandlung des Entzugsdelirs ein Irrweg und ein grober Verstoß gegen "nil nocere" ist. Die Folge davon ist eine unverantwortlich hohe Rückfallquote von Alkoholkranken nach der Entzugstherapie (ca. 95%), deren Ursache nicht nur alleine

in sozialen Faktoren gesucht werden muß. Medizinisch-ärztlicherseits muß zugegeben werden, daß ein Teil der Quote darauf zurückzuführen ist, daß die "entzogenen" Patienten nach wie vor körperlich abhängig sind - jetzt von Drogen, die gesellschaftlich positiv sanktioniert sind, wobei dem Nikotin eine besondere Bedeutung zukommt - und in diesem Zustand einer Psychotherapie zugeführt werden. Psychotherapie kann aber nur dann erfolgreich sein, wenn der Kranke radikal von jeder körperlich suchterzeugenden Noxe entzogen ist. Der vorgestellte Therapievorschlag kann daher eine anschließende Psychotherapie effektvoller wirksam werden lassen. Es wird somit klar, daß die Suchtkrankheit ein komplexes psychosomatisches Problem ist. Eine Entzugstherapie kann demnach wie folgt definiert werden:

1.) Beseitigung aller Stoffwechselstörungen, die zum Phänomen der körperlichen Abhängigkeit von einem Suchtmittel geführt haben, wobei das Absetzen der Noxe notwendig, aber nicht hinreichend ist.

2.) Therapie aller Stoffwechselstörungen, die zum Phänomen des Entzugsdelirs führen, wobei die Therapie an Kausalfaktoren angreifen muß.

3.) Behandlung der seelischen Abhängigkeit mit Hilfe der Psychotherapie, wobei dem Langzeitentzug eine entscheidende Rolle zukommt (Fachklinik, Selbsthilfegruppen).

4.) Wiedereingliederung des Suchtkranken in die Gesellschaft.

Angesichts der wachsenden Suchtproblematik ist auf dem Gebiet der Behandlung der körperlichen Sucht ein Umdenken erforderlich. Die Ära der Behandlung des Entzugsdelirs mit Psychopharmaka und Clometiazol muß überwunden werden, um der Suchtproblematik Herr zu bleiben.

5. Zusammenfassung der Arbeit

Bei Ratten wurden 72stündige Alkoholinfusionen (Dosis: 0,46g/kg/h) vorgenommen, wobei der Einfluß der gleichzeitigen intravenösen Applikation von Tryptophan, Lösung aus essentiellen Aminosäuren (EAS), Nicotinamid, sowie Fructose in niedriger Dosis (0,0284g/kg/h) und hoher Dosis (1,385g/kg/h) auf den Verlauf der Blutalkoholspiegel geprüft wurde.
Sowohl EAS, wie auch Tryptophan und hochdosierte Fructose bew irkten eine Absenkung der Blutalkoholspiegel über 72 Stunden. Nicotinamid und niedrig dosierte Fructose zeigten im Vergleich zu alleiniger Äthanolinfusion keinen derartigen Effekt. Sowohl im Protein-als auch im Aminosäurenstoffwechsel zeigten Nicotinamid und hochdosierte Fructose die deutlichsten Veränderungen.
Verlaufsstudien von Parametern des Protein-, Lipid- und Aminosäurenstoffwechsels unter dem Einfluß einer 72 Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/h) erlaubten einen Einblick in die Anpassungsfähigkeit des tierischen Organismus an Alkohol , wobei im Zeitraffertempo das Modell eines süchtigen Trinkers im Sinne der Eiweißmangelernährung simuliert wurde, um Vorstellungen über die Entwicklung des Phänomens der körperlichen Sucht zu gewinnen.
Pathologisch-anatomische Untersuchungen bei den einzelnen Infusionsversuchen ergaben einen Zusammenhang zwischen morphometrisch ermitteltem Verfettungsgrad und dem biochemisch ermittelten Triglyceridgehalt der Rattenleber, der mathematisch beschrieben wurde. Die praktische Anwendung der Formel zur Beurteilung des Ausmaßes als"Verfettungsindex" bei den einzelnen Versuchen ergab, daß EAS bzw. Tryptophan die günstigsten Indices aufwiesen. Dies wurde anhand von elektronenmirkoskopischen Aufnahmen bestätigt, wobei die Protektion des Zellkernes und der Mitochondrien unter EAS und Tryptophan hervorgehoben wurde.

Humanversuche mit EAS und 1%iger Tryptophan-Lösung ergaben eine günstige Beeinflussung des gestörten Aminosäurenhaushaltes bei Alkoholikern im Akutentzug. EAS zeigte eine günstigere Wirkung auf den Verlauf von Enyzmen, besonders der Alkalischen Phosphatase, im Vergleich zur Placebogruppe. Es zeigte sich, daß verschiedene Aminosäuren einen dem klinischen Verlauf parallel gehenden Verlauf ihrer Konzentrationen zeigten. Besonders war dies bei Glutamin und Valin, Leucin und Isoleucin zubeobachten. Es zeigte sich, daß die Infusion von EAS den Verlauf der Aminosäuren eher stabilisiert, während 1%ige Tryptophan-Lösung eher das verschobene Aminosäurenspektrum im curativen Sinne beeinflußt.
Die Analyse des Aminosäurenspektrums von 26 Trinkern, die dem Akutentzug unterzogen wurden, ergab, daß 2/3 der Aminosäuren signifikant erhöht oder erniedrigt waren. Es wurde angenommen, daß dieser Befund ein Faktor für die Pathogenese des Entzugsdelirs sein könnte.
Die klinische Beobachtung der mit EAS bzw. Tryptophan behandelten Trinker ergab eine günstige Beeinflussung der Entzugssymptomatik, so daß die Dosis von Clometiazol (Distraneurin^{R}) erheblich reduziert werden konnte. Der Einsatz von Magnesiumascorbat brachte die Lösung von der Verwendung von Distraneurin und anderen Psychopharmaka in der Behandlung des Entzugsdelirs. Die Bedeutung des Magnesiums als Faktor für die Pathogenese des Entzugsdelirs wurde erörtert.
Hauptthese über den Pathomechanismus des Entzugsdelirs ist, daß ein nachgewiesener Tryptophan- und Magnesiummangel - infolge einer allgemeinen Fehlernährung und alkoholtoxischer Effekte - existiert, der mit als Hauptursache betrachtet wird. Darüberhinaus dürften Reboundeffekte der Enyzme im Tryptophan/Serotoninhaushalt mit eine wesentliche Rolle in der Pathogenese des Entzugsdelirs spielen. Die klinischen Beobachtungen untermauern die Überlegungen.

Die praktische Anwendung der erarbeiteten Überlegungen wurde anhand eines therapeutischen Schemas basierend auf EAS-Lösung und Magnesiumascorbat dargelegt.
Es wurden kritische Überlegungen zu der Problematik der heute praktizierten körperlichen Entzugstherapie mit Psychopharmaka und Clometiazol angestellt.
Die Definition einer Entzugstherapie auf der Basis der erarbeiteten Erkenntnisse wurde aufgestellt.
Das Entzugsdelir wurde als Problem der Stoffwechselphysiologie und der Ernährungsphysiologie aufgefaßt und somit als Bestandteil des Behandlungskonzeptes der Inneren Medizin gesehen.

Abb.2 Beeinflussung der Blutalkoholkonzentration durch eine 72h-Dauerinfusion aus Äthanol (0,46g/kg/h) und Tryptophan, EAS, Nicotinamid und Fructose

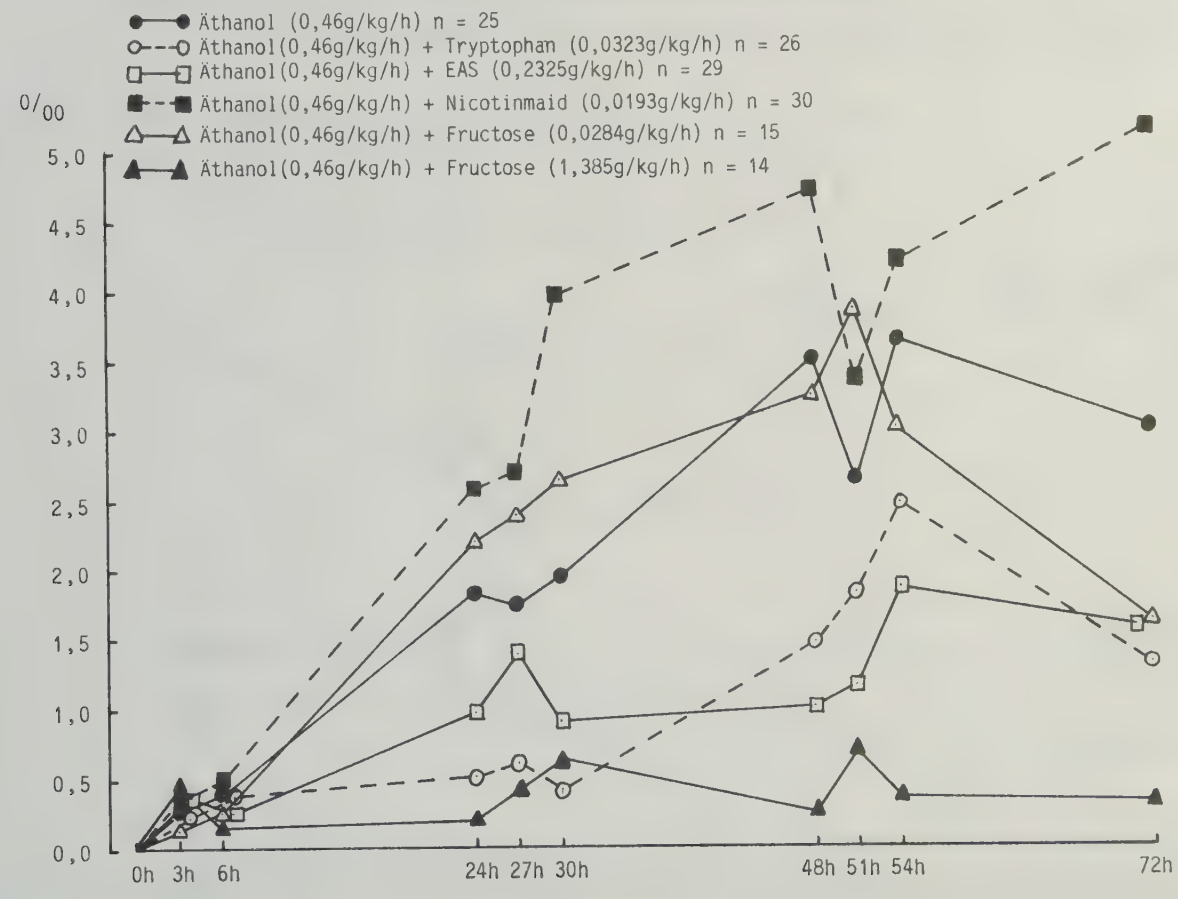


Abb.3 Beeinflussung der Blutglucosekonzentration durch eine 72h-Dauerinfusion aus Äthanol (0,46g/kg/h) und Tryptophan, EAS, Nicotinamid und Fructose

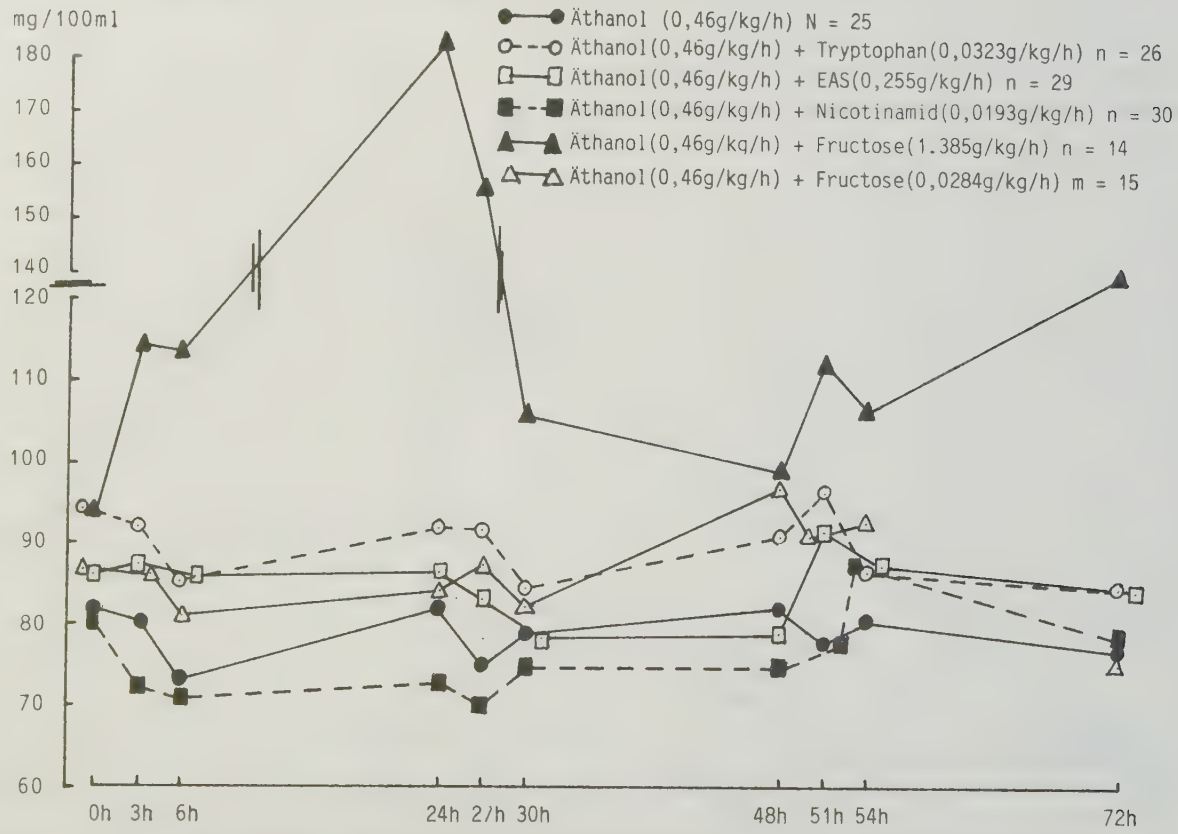


Abb. 4 Beeinflussung der Lactatkonzentration durch eine 72h-Dauerinfusion aus Äthanol (0,46g/kg/h) und Tryptophan, EAS, Nicotinamid und Fructose

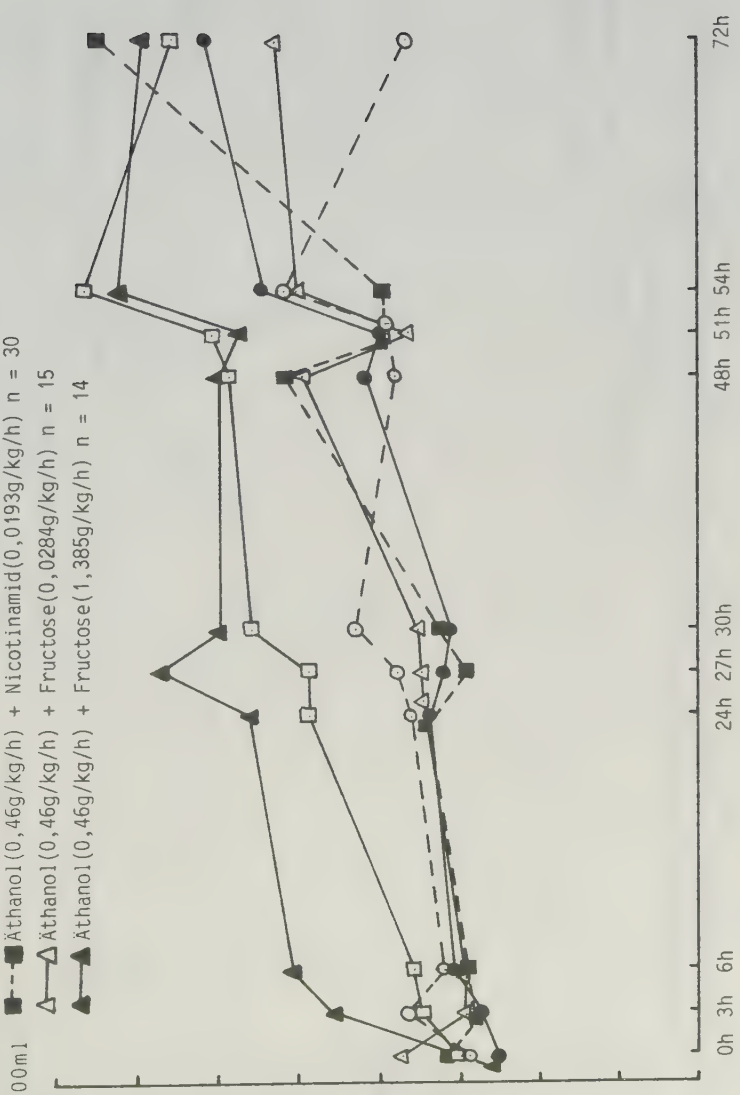


Abb.5 Beeinflussung der Fructosekonzentration durch Infusion von Äthanol (0,46g/kg/h) und Fructose in verschiedener Dosierung über 72 Stunden.

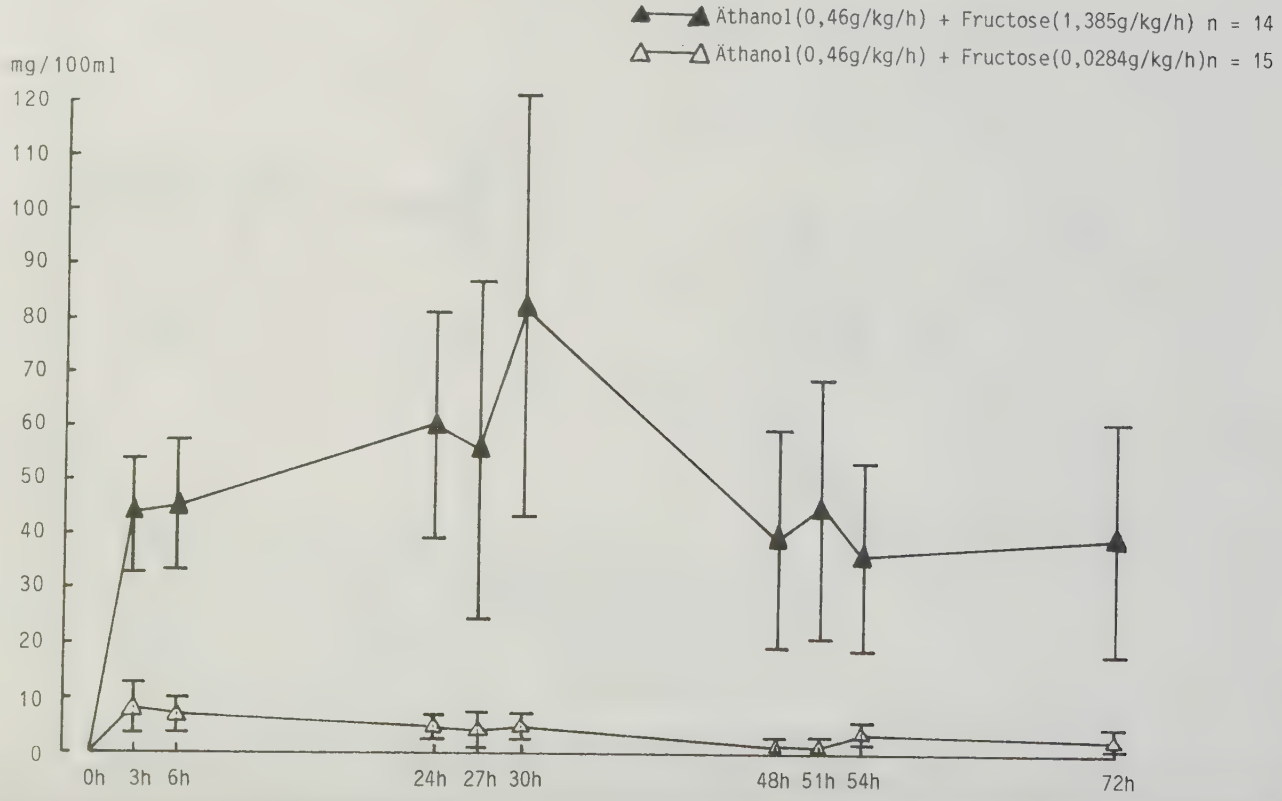
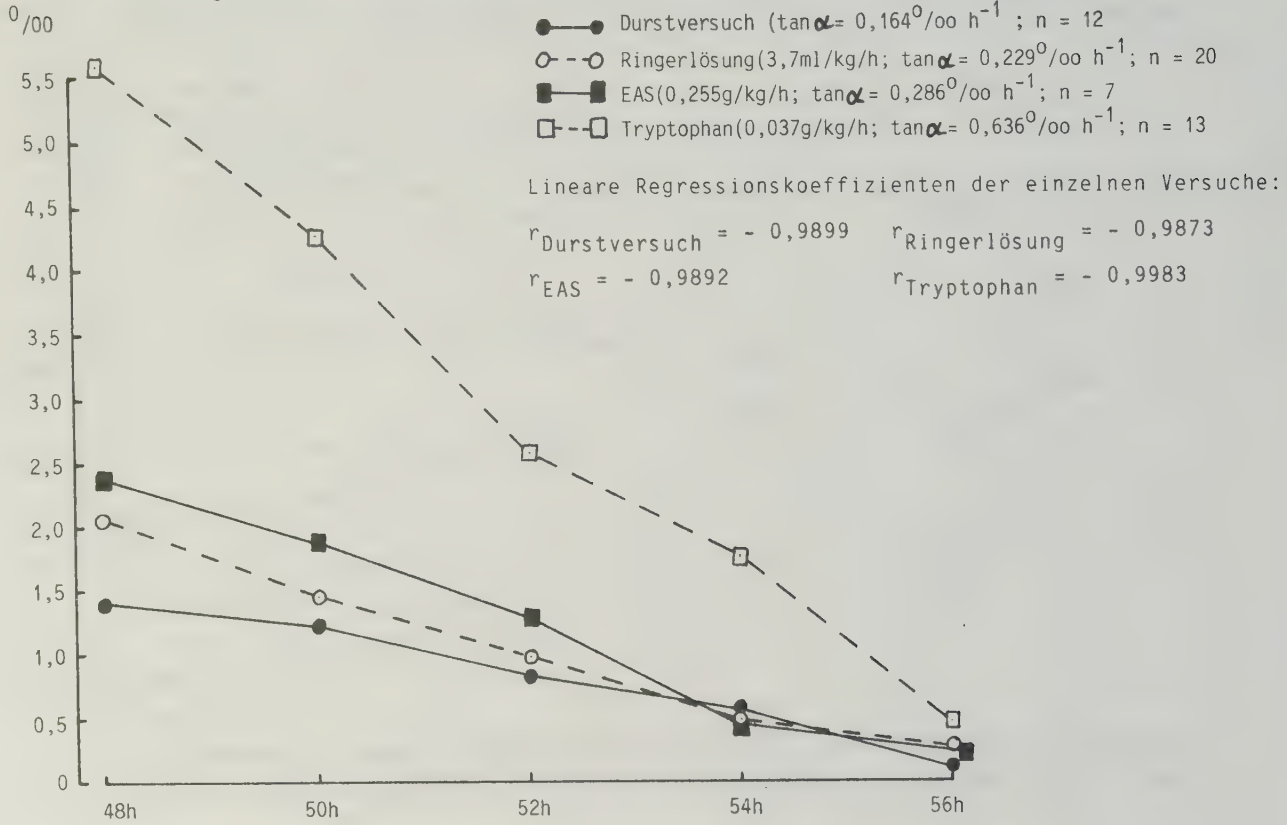


Abb. 6 Beeinflussung der Abfallgeschwindigkeit der Blutalkoholkonzentration mit Tryptophan, EAS, Ringerlösung und im Durstversuch



Lineare Regressionskoeffizienten der einzelnen Versuche:

$r_{Durstversuch} = -0,9899$ $r_{Ringerlösung} = -0,9873$

$r_{EAS} = -0,9892$ $r_{Tryptophan} = -0,9983$

Abb. 7 Beeinflussung der Blutglucosekonzentration nach Absetzen einer 48h-Äthanol-Infusion (0,46g/kg/h) und anschließender Infusion von Tryptophan, EAS, Ringerlösung und Durstversuch

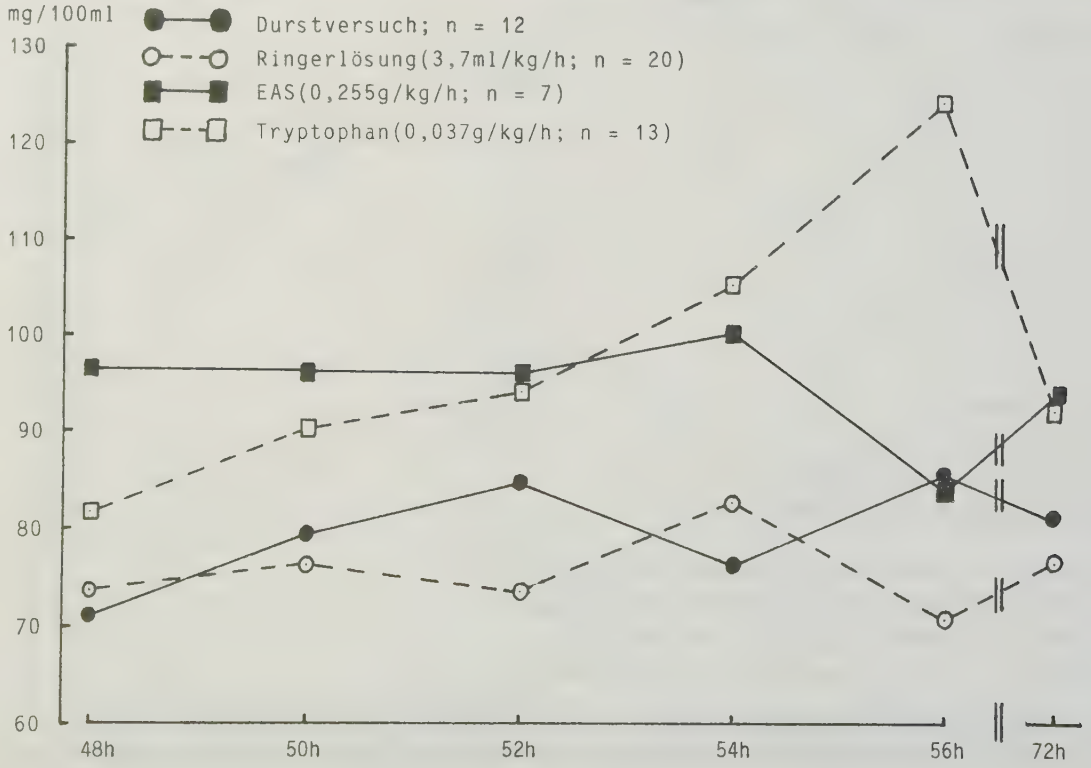


Abb. 8 Beeinflussung der Blutlactatkonzentration nach Absetzen einer Athanol-Infusion (0,46g/kg/h) und anschließender Infusion von Tryptophan, EAS, Ringerlösung und Durstversuch

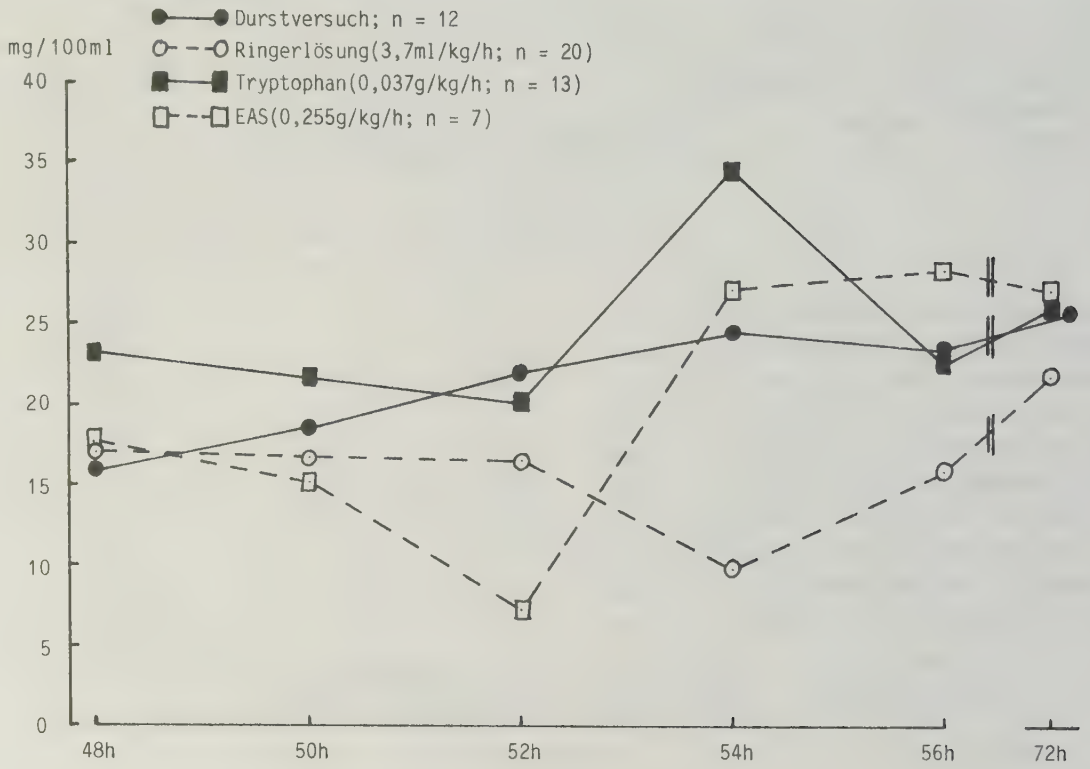


Abb.9 Beeinflussung des Gesamteiweißes in der Leber in den Versuchen der 1. und 2. Versuchsgruppe ($\bar{x} \pm s$)

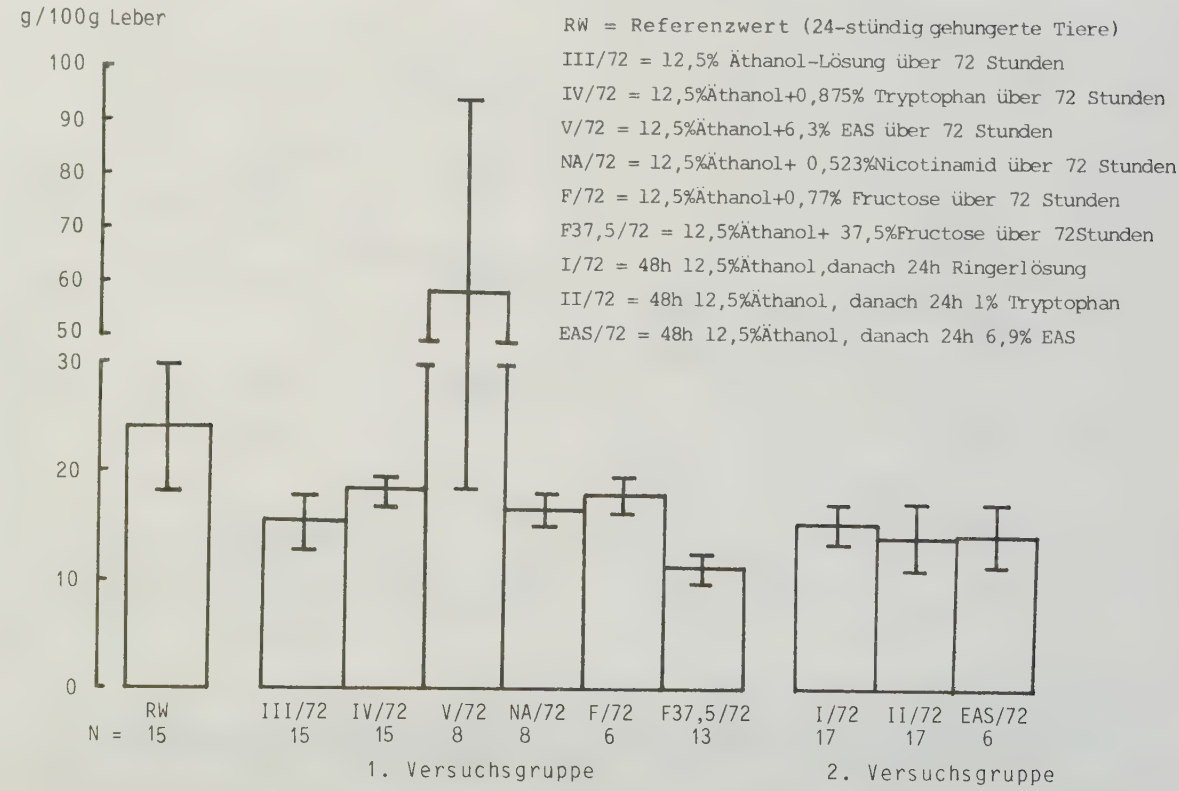


Abb.10 Beeinflussung des Triglyceridgehaltes der Leber in den Versuchen der 1. und 2. Versuchsgruppe ($\bar{x} \pm s$)

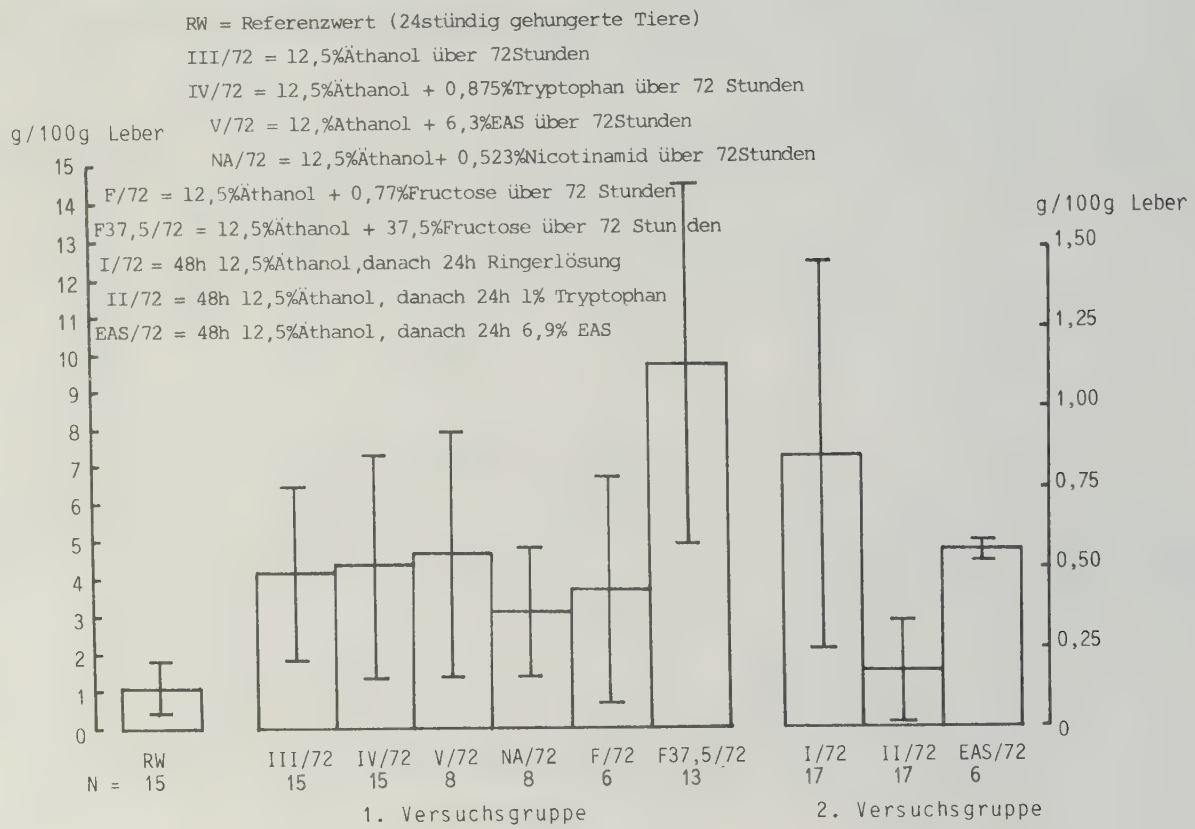


Abb.11 Beeinflussung der Alaninkonzentration in den Versuchen der 1. und 2. Versuchsgruppe ($\bar{x} \pm s$)

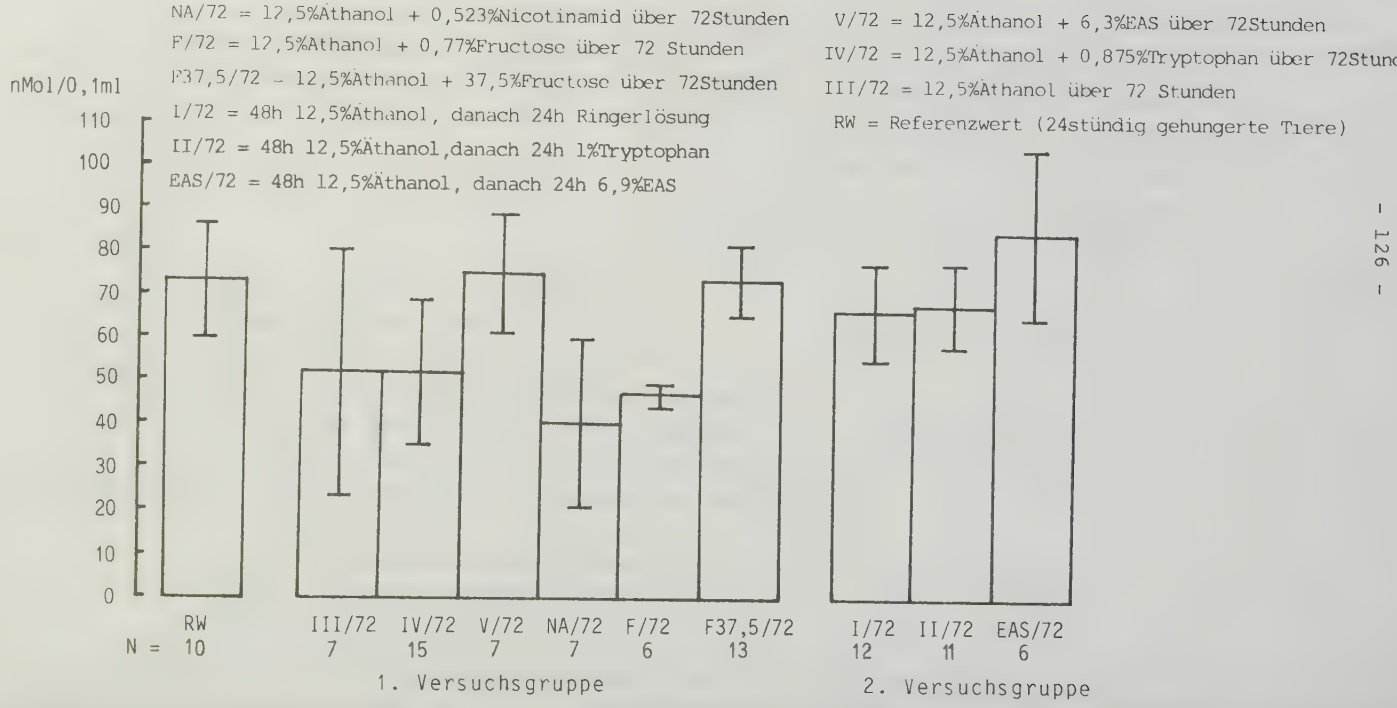


Abb. 12 Beeinflussung der Leucinkonzentration der Versuche der 1. und 2. Versuchsgruppe ($\bar{x} \pm s$)

NA/72 = 12,5%Äthanol + 0,523%Nicotinamid über 72 Stunden
F/72 = 12,5%Äthanol + 0,77%Fructose
F37,5/72 = 12,5%Äthanol + 37,5% Fructose über 72Stunden
I/72 = 48h 12,5%Äthanol + 24h Ringerlösung
II/72 = 48h 12,5%Äthanol + 24h 1%Tryptophan
EAS/72 = 48h 12,5%Äthanol,danach 24h 6,9%EAS
V/72 = 12,5%Äthanol + 6,3%EAS über 72 Stunden
IV/72 = 12,5%Äthanol + 0,875%Tryptophan über 72 Stunden
III/72 = 12,5%Äthanol über 72 Stunden
RW = Referenzwert (24stündig gehungerte Tiere)

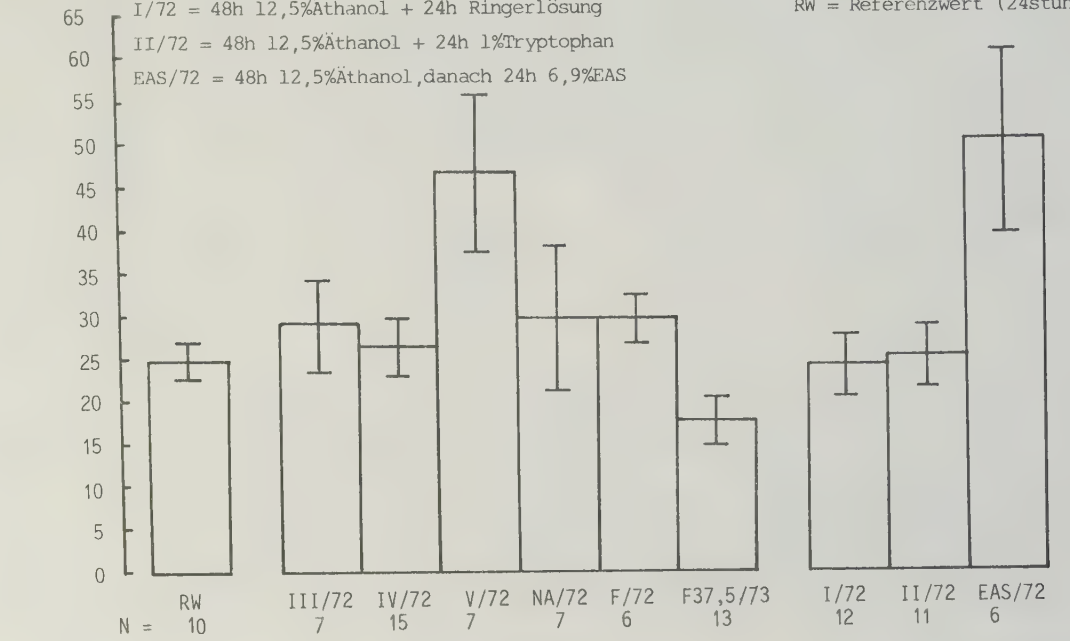


Abb.13 Beeinflussung der Serinkonzentration in den Versuchen der 1. und 2. Versuchsgruppe

F/72 = 12,5%Äthanol+0,77%Fructose über 72 Stunden
F37,5/72 = 12,5%Äthanol+37,5%Fructose über 72Stunden
I/72 = 48h 12,5%Äthanol,danach 24h Ringerlösung
II/72 = 48h 12,5%Äthanol,danach 24h 1%Tryptophan
EAS/72 = 48h 12,5%Äthanol,danach 24h 6,9%EAS
NA/72 = 12,5%Äthanol+0,523%Nicotinamid über 72Stunden
V/72 = 12,5%Äthanol+6,9%EAS über 72 Stunden
IV/72 = 12,5%Äthanol+0,875%Tryptophan über 72Stunden
III//2 = 12,5%Äthanol über 72 Stunden
RW = Referenzwert (24stündig gehungerte Tiere)

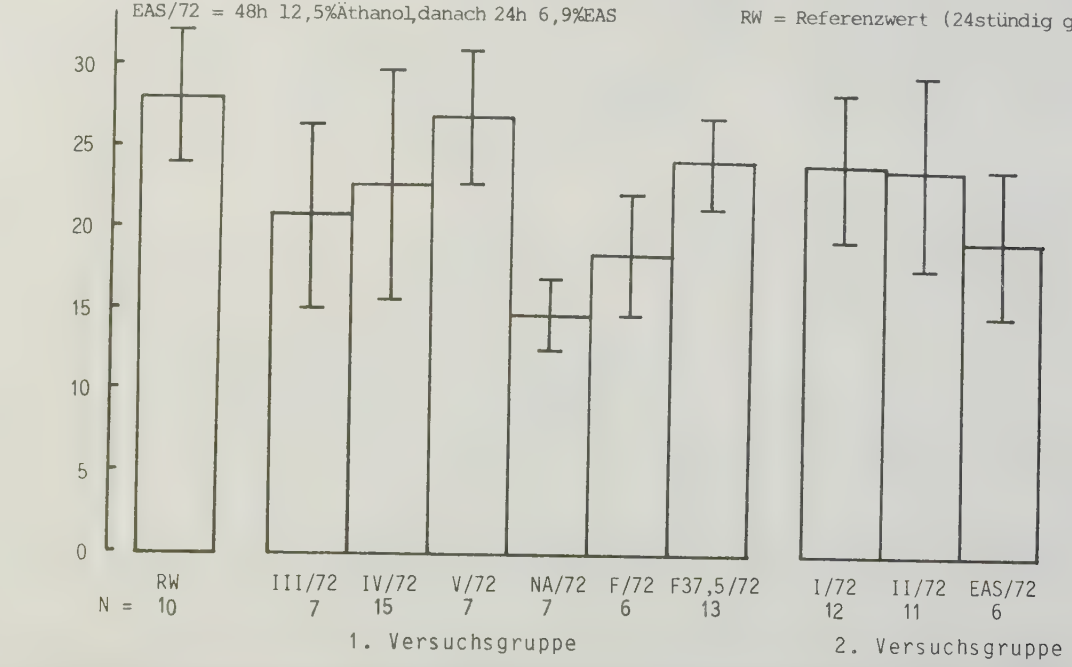


Abb. 14 Beeinflussung der Phosphoserinkonzentration in den Versuchen der 1. und 2. Versuchsgruppe

RW = Referenzwert (24stündig gehungerte Tiere)
V/72 = 12,5%Äthanol + 6,3%EAS über 72Stunden
IV/72 = 12,5%Äthanol + 0,875%Tryptophan über 72Stunden
NA/72 = 12,5%Äthanol + 0,523%Nicotinamid über 72Stunden
III/72 = 12,5%Äthanol über 72Stunden
F/72 = 12,5%Äthanol + 0,77%Fructose über 72 Stunden
F37,5/72 = 12,5%Äthanol + 37,5%Fructose über 72Stunden
I/72 = 48h 12,5%Äthanol, danach 24h Ringerlösung
II/72 = 48h 12,5%Äthanol, danach 24h 1%Tryptophan
EAS/72 = 48h 12,5%Äthanol, danach 24h 6,9%EAS

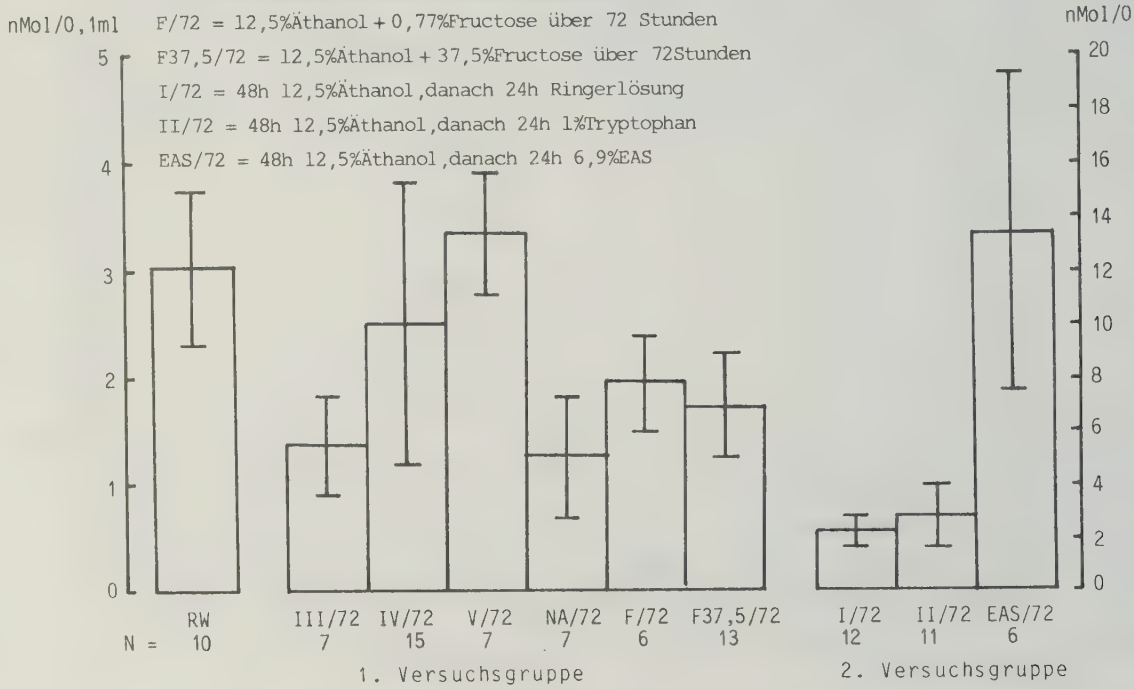


Abb.15 Beeinflussung der Threoninkonzentration in den Versuchen der 1. und 2. Versuchsgruppe

F/72 = 12,5%Athanol + 0,77%Fructose über 72Stunden

F37,5/72 = 12,5%Athanol + 37,5%Fructose über 72Stunden

I/72 = 48h 12,5%Athanol,danach 24h Ringerlösung

II/72 = 48h 12,5%Athanol,danach 24h 1%Tryptophan

EAS/72 = 48h 12,5%Athanol,danach 24h 6,9%EAS

V/72 = 12,5%Athanol + 6,3%EAS über 72 Stunden

IV/72 = 12,5%Athanol + 0,875%Tryptophan über 72Stunden

III/72 = 12,5%Athanol über 72Stunden

RW = Referenzwert(24stündig gehungerte Tiere)

NA/72 = 12,5%Athanol + 0,523%Nicotinamid über 72Stunden

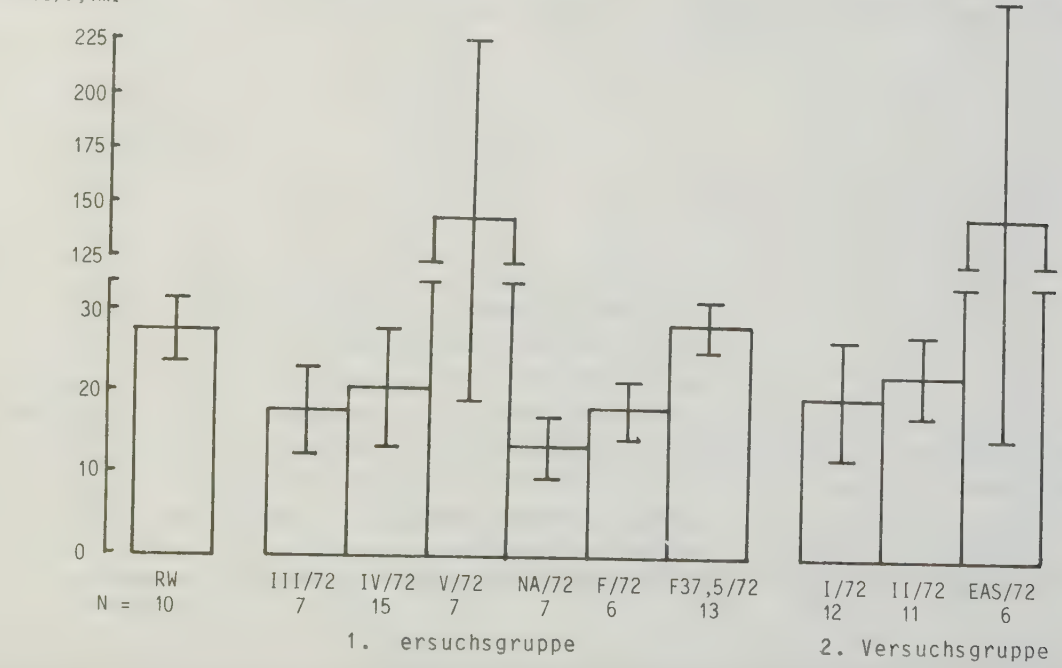


Abb.16 Beeinflussung der α-Aminobutyratkonzentration in den Versuchen der 1. und 2. Versuchsgruppe

F/72 = 12,5%Äthanol + 0,77%Fructose über 72Stunden
F37,5/72 = 12,5%Äthanol + 37,5%Fructose über 72Stunden
I/72 = 48h 12,5%Äthanol, danach 24h Ringerlösung
II/72 = 48h 12,5%Äthanol, danach 24h 1%Tryptophan
EAS/72 = 48h 12,5%Äthanol, danach 24h 6,9%EAS
NA/72 = 12,5%Äthanol + 0,523%Nicotinamid über 72Stunden
V/72 = 12,5%Äthanol + 6,3%EAS über 72Stunden
IV/72 = 12,5%Äthanol + 0,875%Tryptophan über 72Stunden
III/72 = 12,5%Äthanol über 72Stunden
RW = Referenzwert (24stündig gehungerte Tiere)

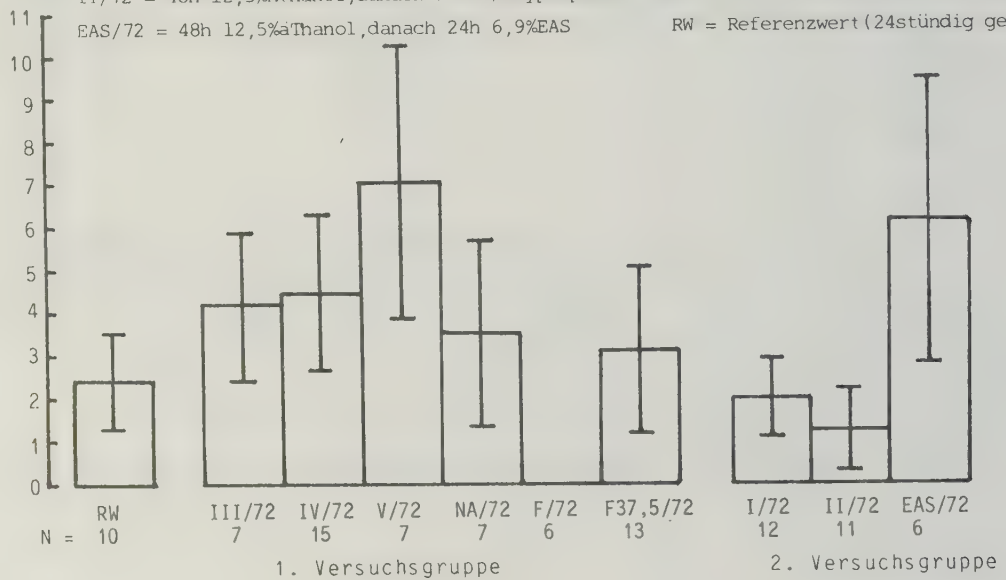


Abb.17 Beeinflussung der Asparaginkonzentration in den Versuchen der 1. und 2. Versuchsgruppe

NA/72 = 12,5%Äthanol + 0,523%Nicotinamid über 72Stunden
F/72 = 12,5%Äthanol + 0,77%Fructose über 72Stunden
F37,5%/72 = 12,5%Atnanol + 37,5%Fructose über 72 Stunden
I/72 = 48h 12,5%Äthanol,danach 24h Ringerlösung
II/72 = 48h 12,5%Äthanol,danach 24h 1%Tryptophan
EAS/72 = 48h 12,5%Äthanol,danach 24h 6,9%EAS
V/72 = 12,5%Äthanol + 6,3%EAS über 72Stunden
IV/72 = 12,5%Äthanol + 0,875%Tryptophan über 72Stunden
III/72 = 12,5%Äthanol über 72Stunden
RW = Referenzwert(24stündig gehungerte Tiere)

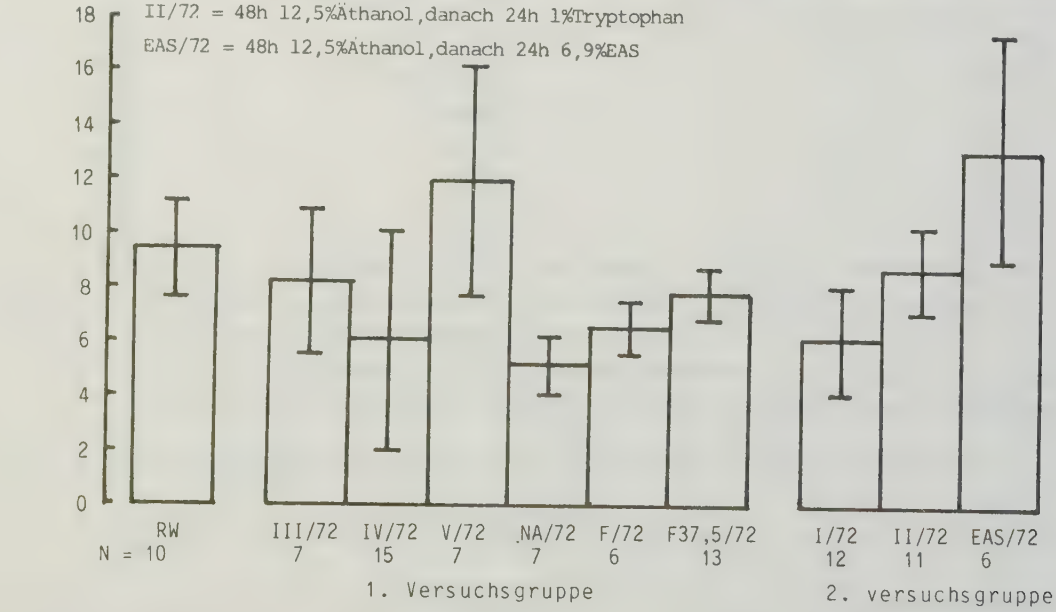


Abb.18 Beeinflussung der Methioninkonzentration in den Versuchen der 1. und 2. Versuchsgruppe

F/72 = 12,5%Athanol + 0,77%Fructose über 72Stunden V/72 = 12,5%Athanol + 6,3%EAS über 72Stunden

F37,5/72 = 12,5%Äthanol + 37,5%Fructose über 72Stunden IV/72 = 12,5%Äthanol + 0,875%Tryptophan über 72Stunden

I/72 = 48h 12,5%Äthanol,danach 24h Ringerlösung III/72 = 12,5%Athanol über 72Stunden

II/72 = 48h 12,5%Äthanol,danach 24h 1%Tryptophan RW = Referenzwert (24stündig gehungerte Tiere)

EAS/72 = 48h 12,5%Athanol,danach 24h 6,9%EAS NA/72 = 12,5%Atnanol + 0,523%Nicotinamid über 72Stunden

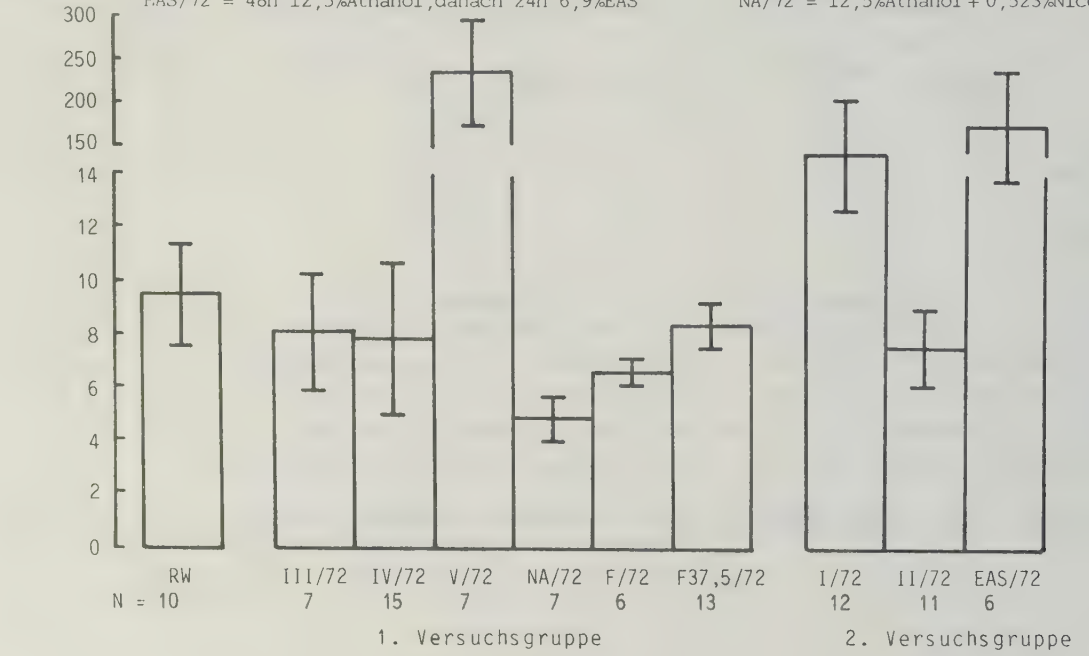


Abb.19 Beeinflussung der Prolinkonzentration in den Versuchen der 1. und 2. Versucnsgruppe

F/72 = 12,5%Athanol + 0,77%Fructose über 72 Stunden
F37,5/72 = 12,5%Äthanol + 37,5%Fructose über 72 Stunden
I/72 = 48h 12,5%Äthanol,danach 24h Ringerlösung
II/72 = 48h 12,5%Athanol,danach 24h 1%Tryptophan
EAS/72 = 48h 12,5%Äthanol,danach 24h 6,9%EAS
V/72 = 12,5%Äthanol + 6,3%EAS über 72 Stunden
IV/72 = 12,5%Athanol + 0,875%Tryptophan über 72Stunden
III/72 = 12,5%Athanol über 72 Stunden
RW = Referenzwert(24stündig gehungerte Tiere)
NA/72 = 12,5%Athanol + 0,523%Nicotinamid über 72Stunden

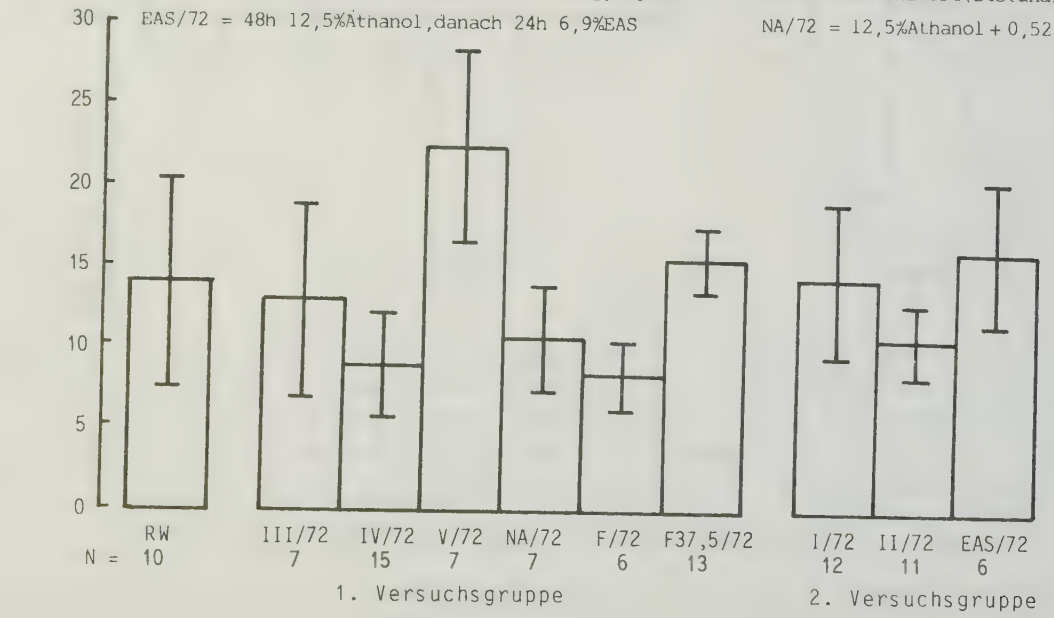


Abb.20 Beeinflussung des Gesamteiweißes im Serum und in der Leber unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/n)

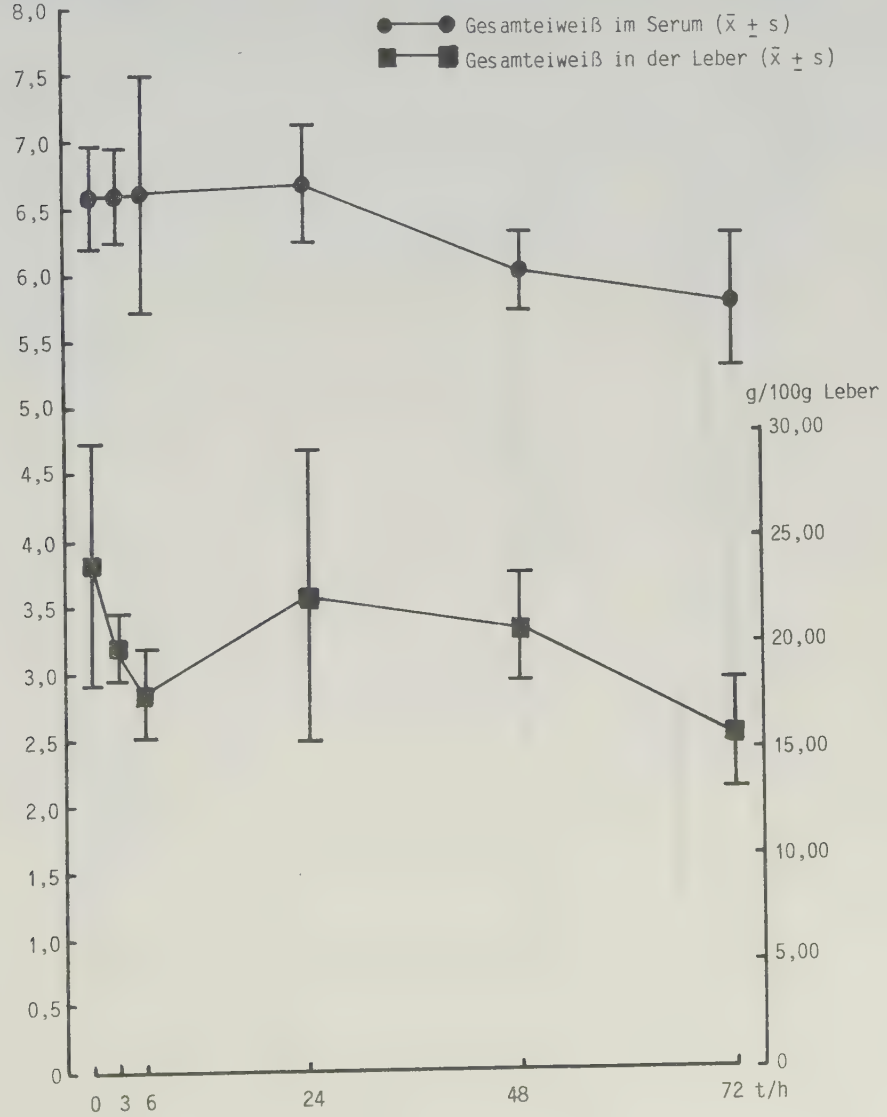


Abb.21 Beeinflussung der Freien Fettsäuren im Serum unter einer 72 Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/n) ($\bar{x} \pm s$)

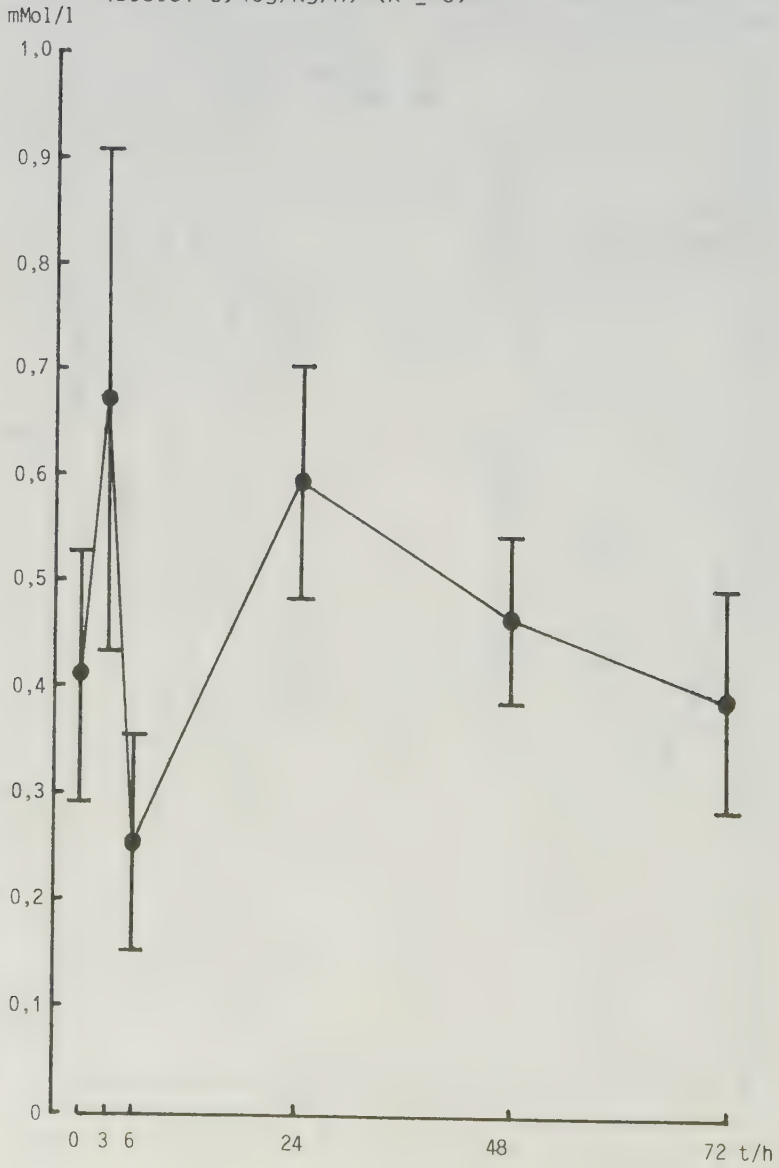


Abb. 22 Beeinflussung der Triglyceridkonzentration in der Leber unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/n) ($\bar{x} \pm s$)

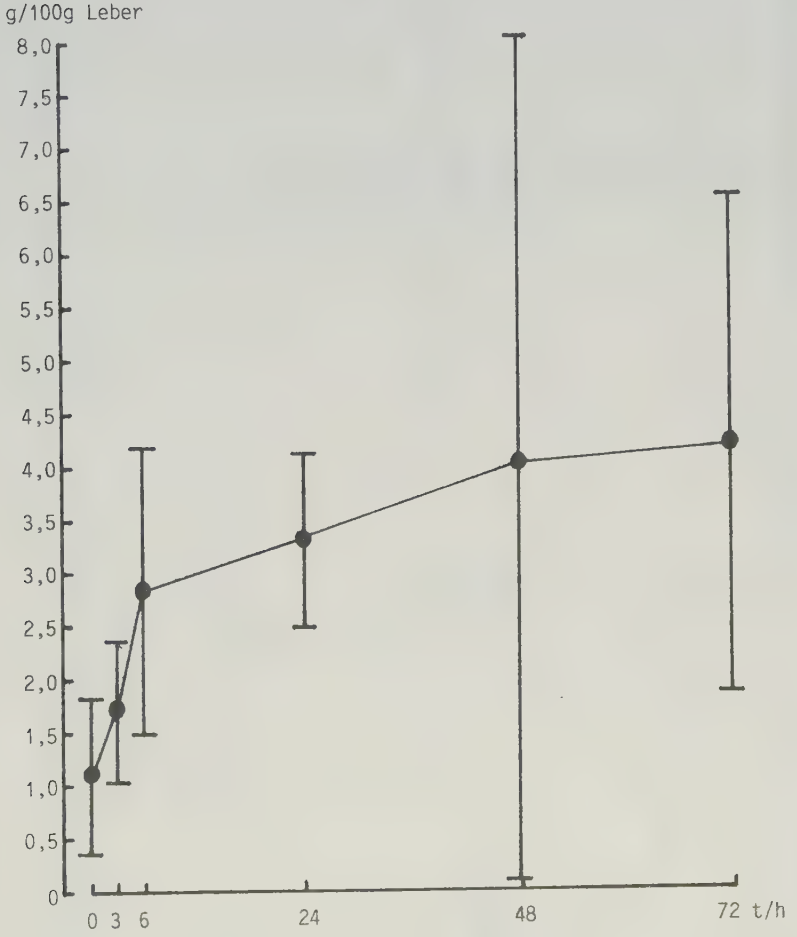


Abb. 23 Beeinflussung von Glycin und Alanin unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Ethanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/h)

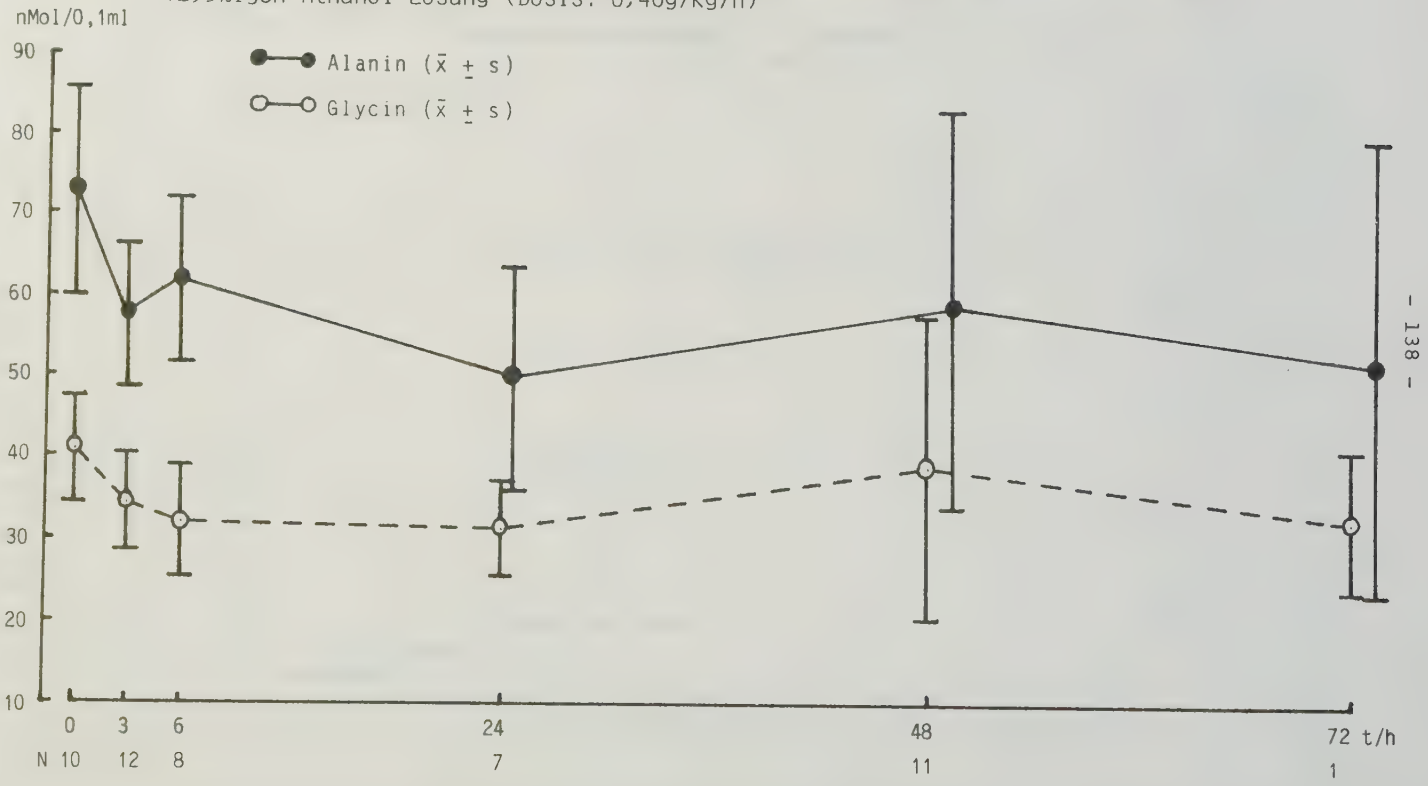


Abb. 24 Beeinflussung von Valin, Leucin und Isoleucin unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Athanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/n)

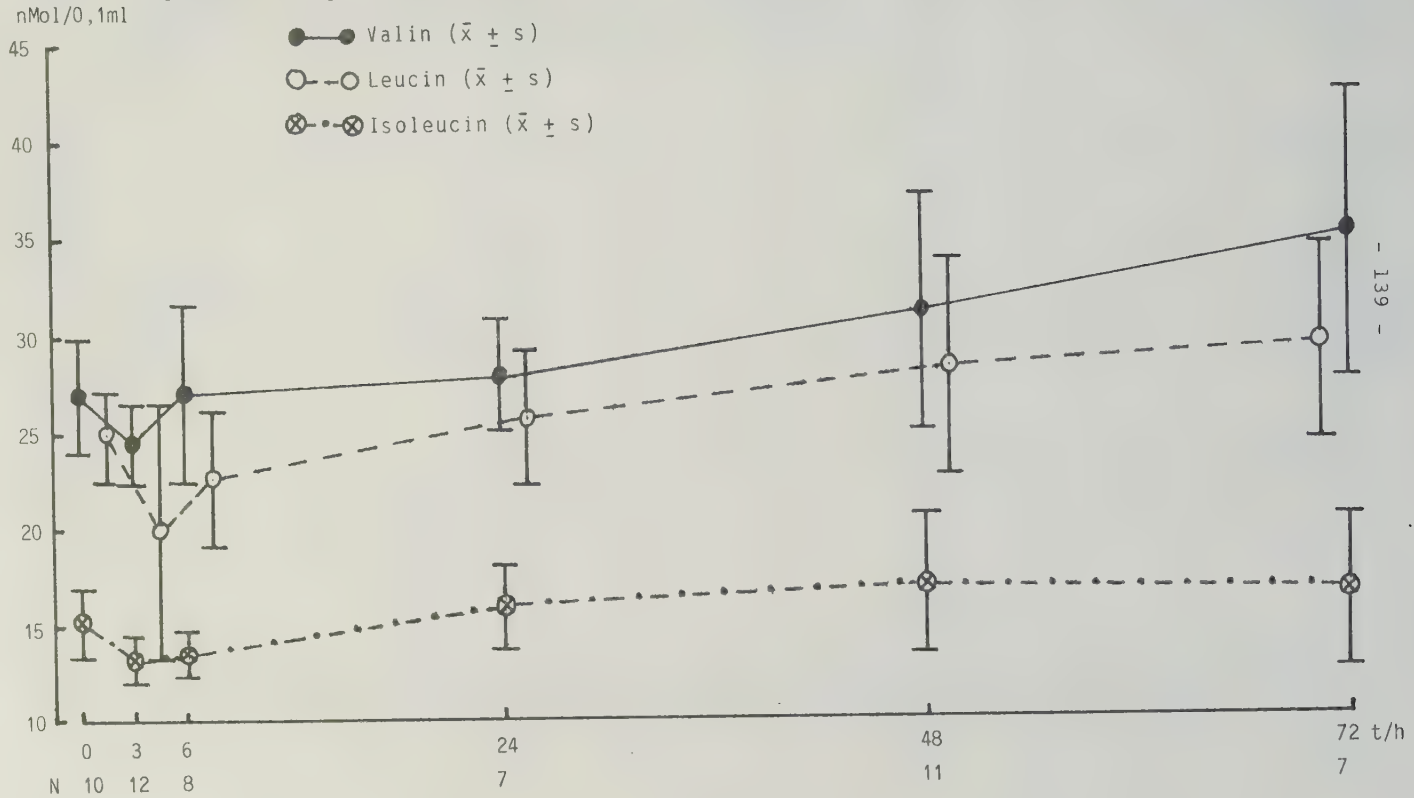


Abb. 25 Beeinflussung von Serin, Threonin, Phosphoserin und -Aminobutyrat unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/n)

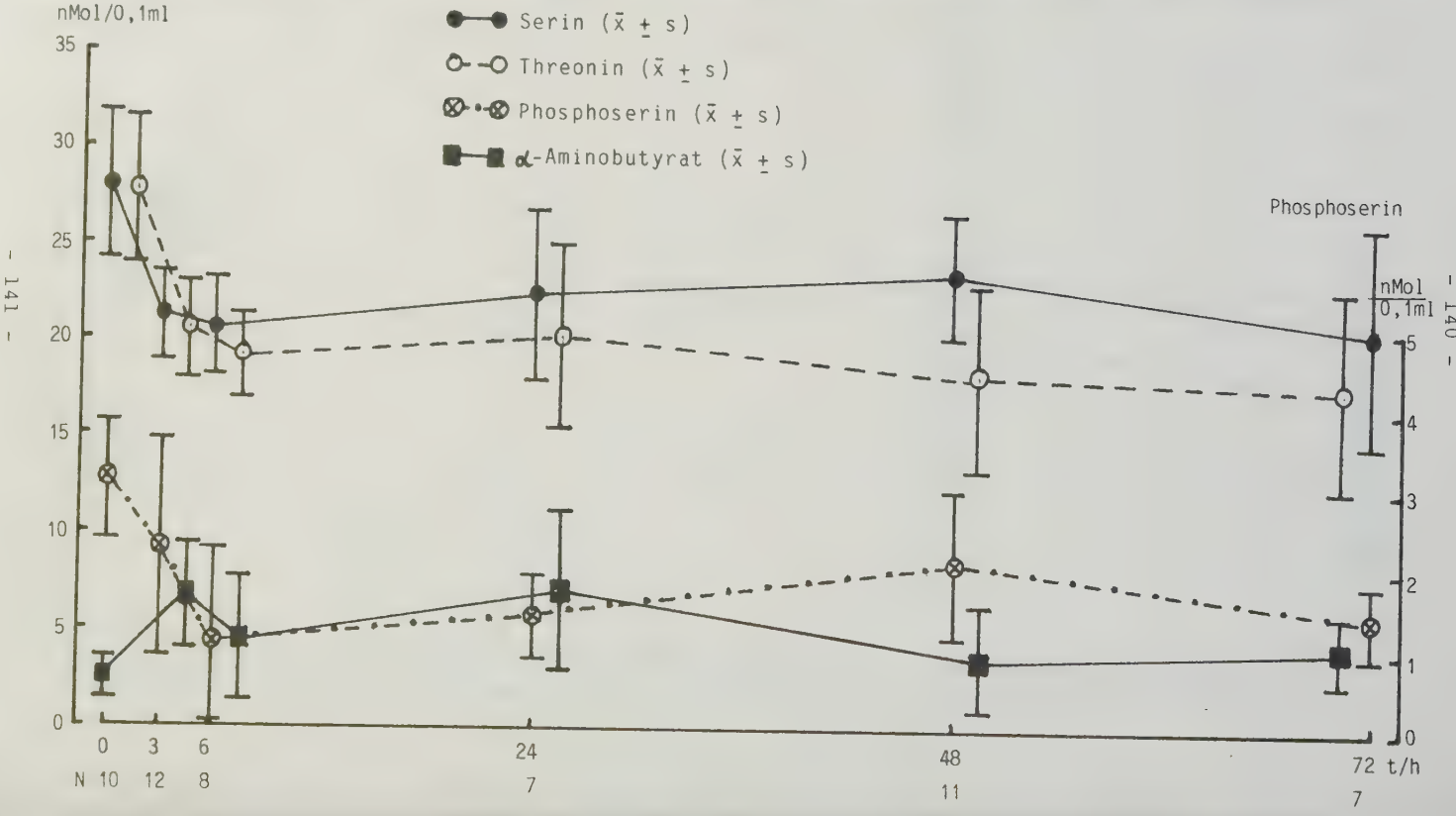


Abb. 26 Beeinflussung von Asparaginsäure und Asparagin unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/h)

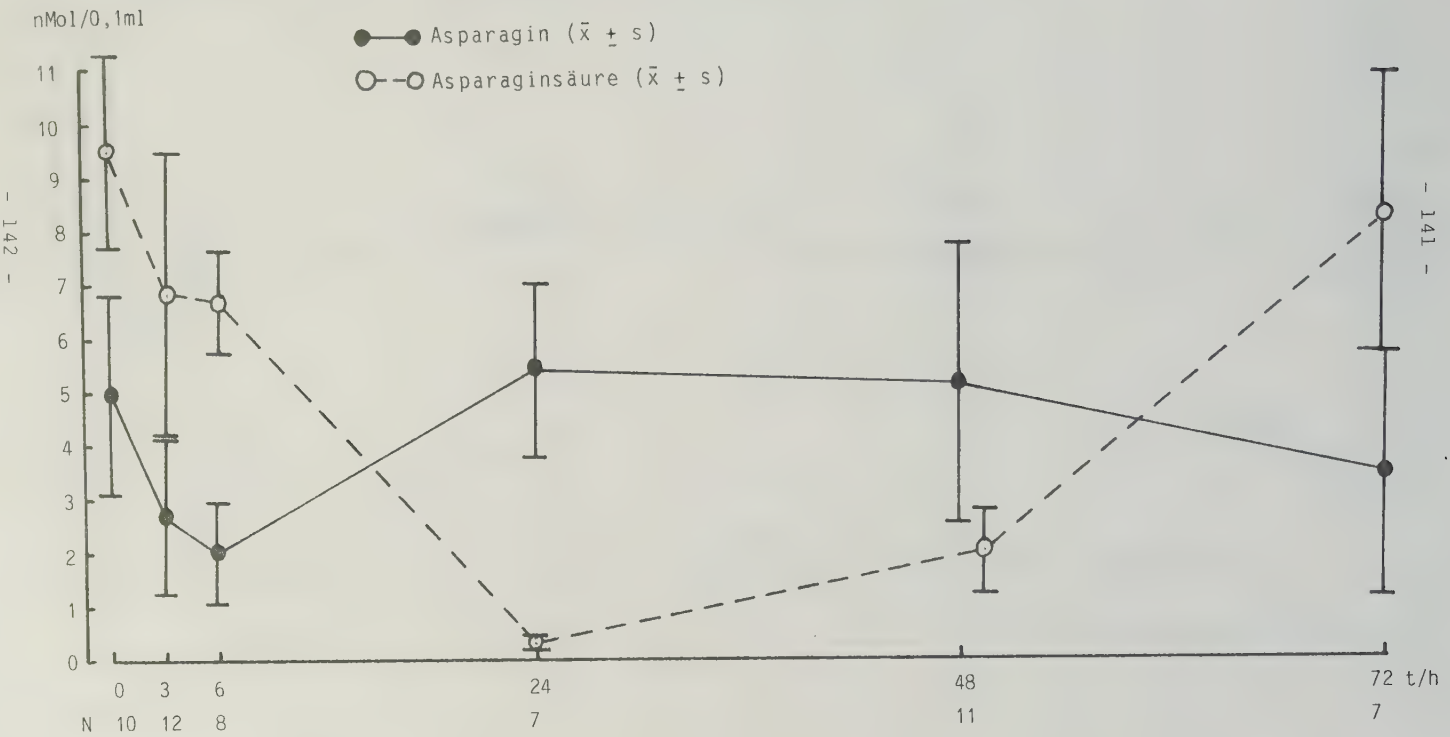


Abb. 27 Beeinflussung von Glutaminsäure und Glutamin unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/h)

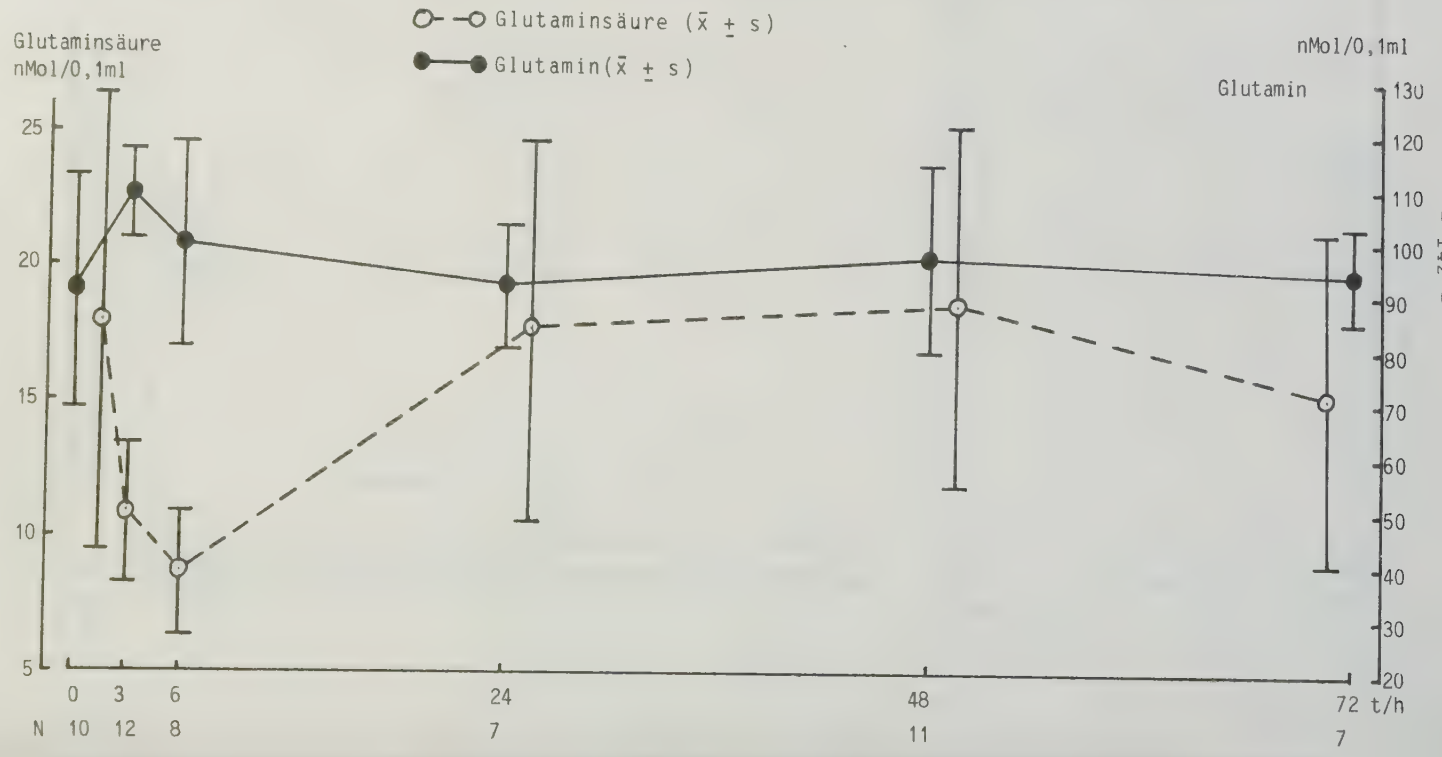


Abb. 28 Beeinflussung von Methionin, Cystein und Taurin unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/h)

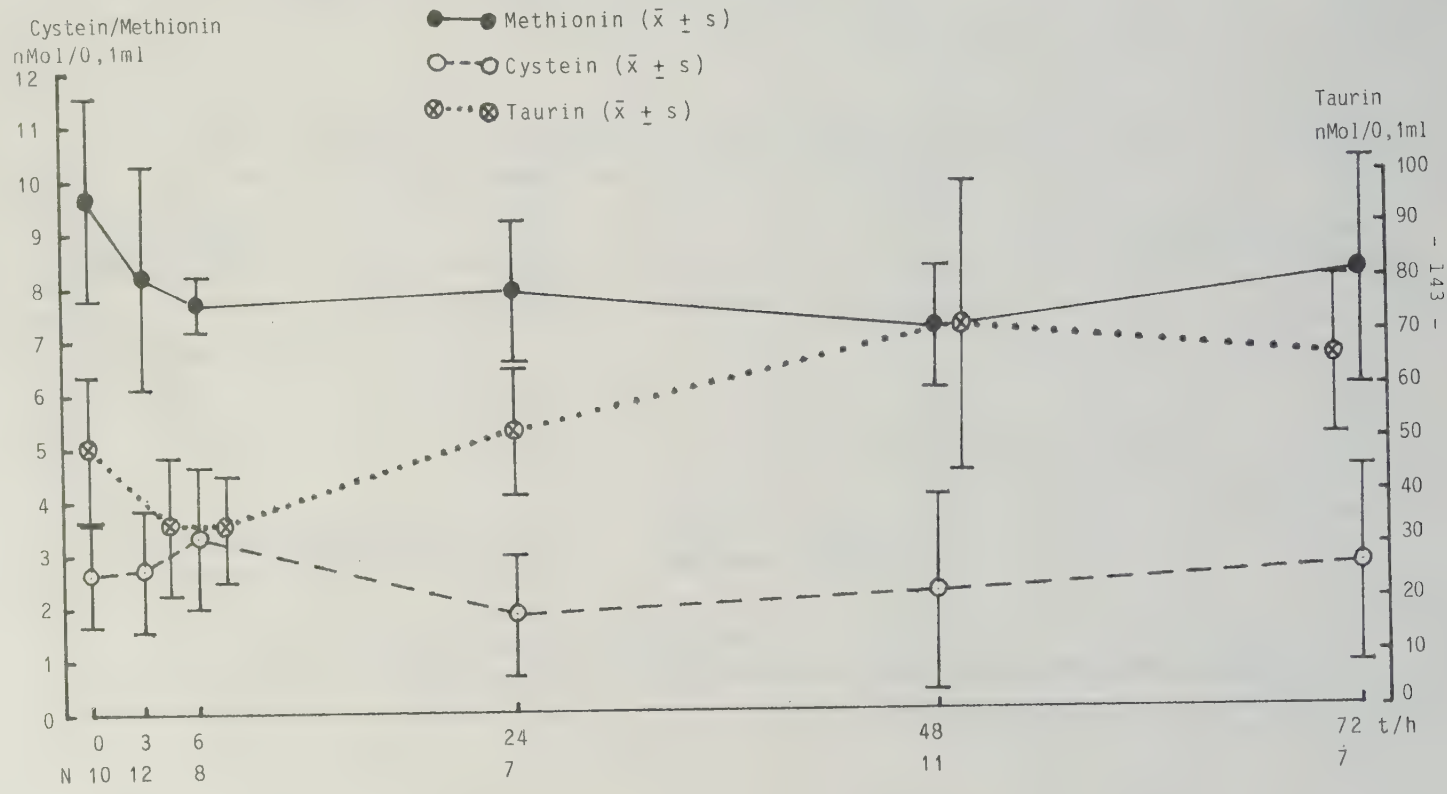


Abb. 29 Beeinflussung von Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan und Histidin unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/n)

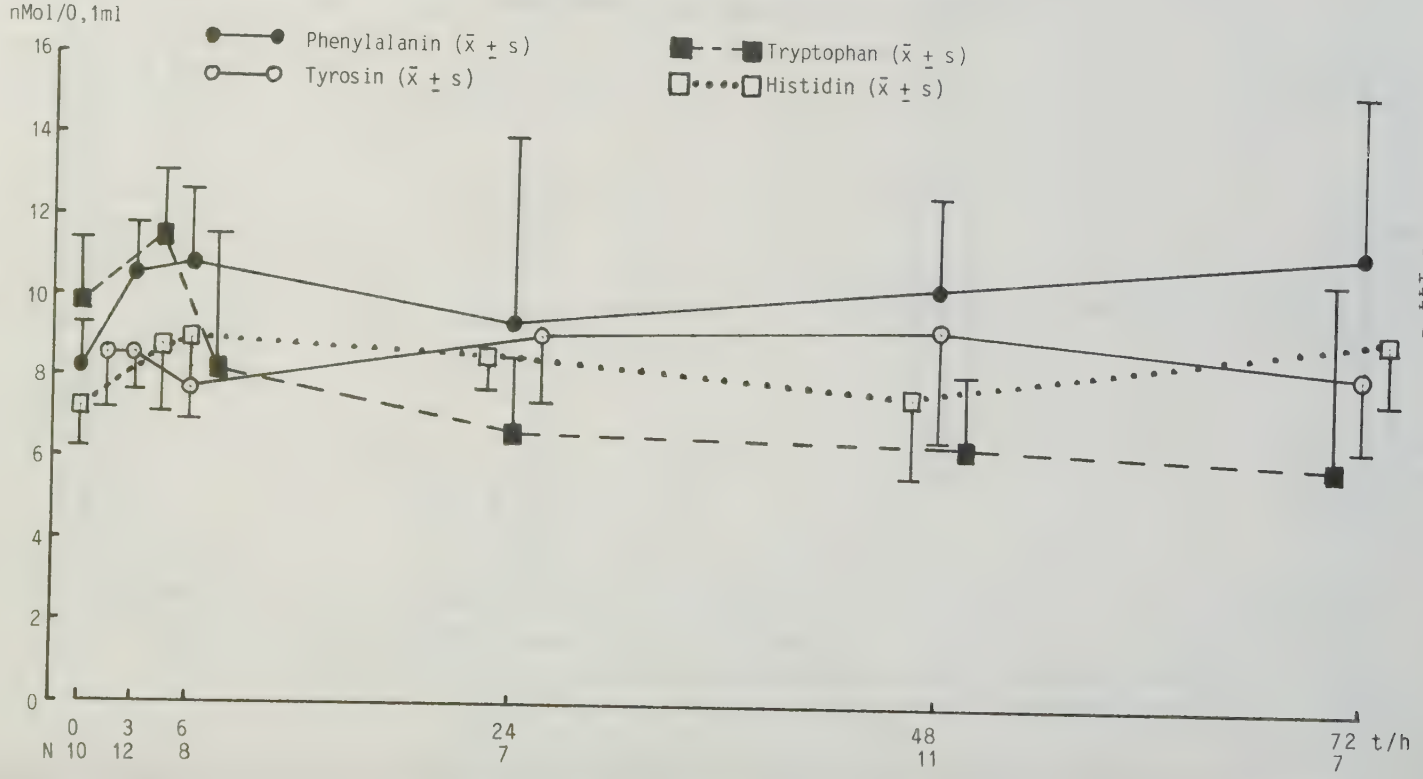


Abb.30 Beeinflussung von Prolin unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/n) ($\bar{x} \pm s$)

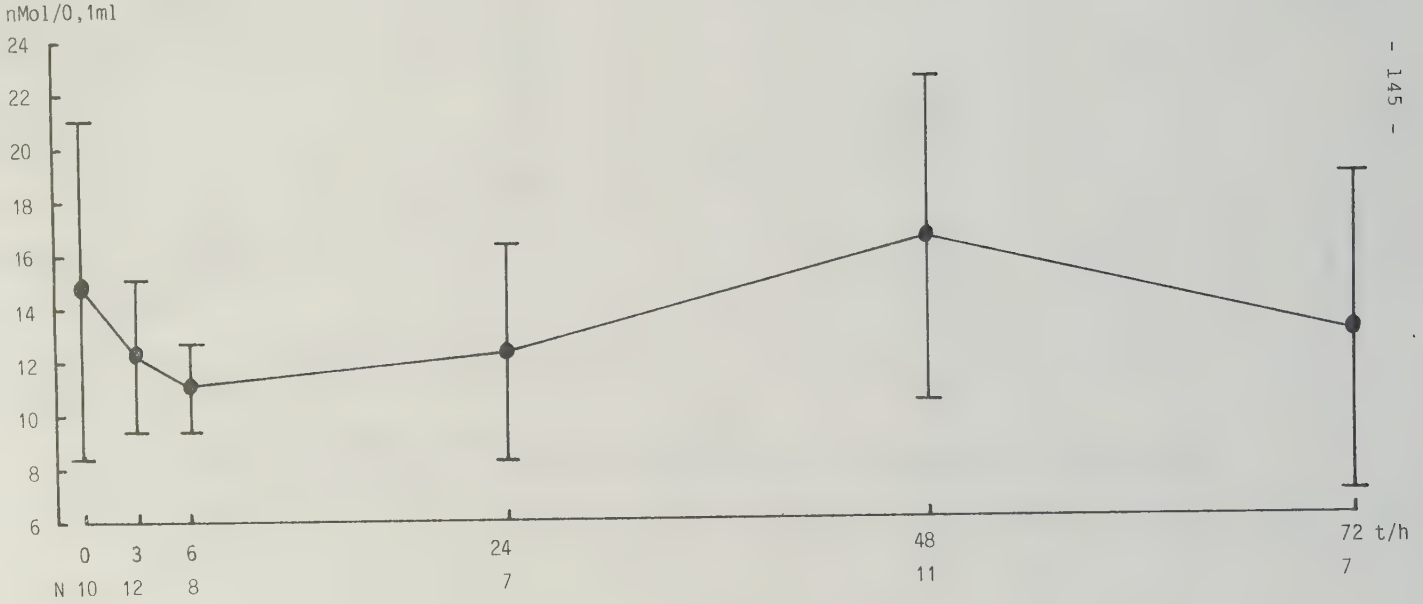


Abb.31 Beeinflussung von Lysin und Arginin unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/h)

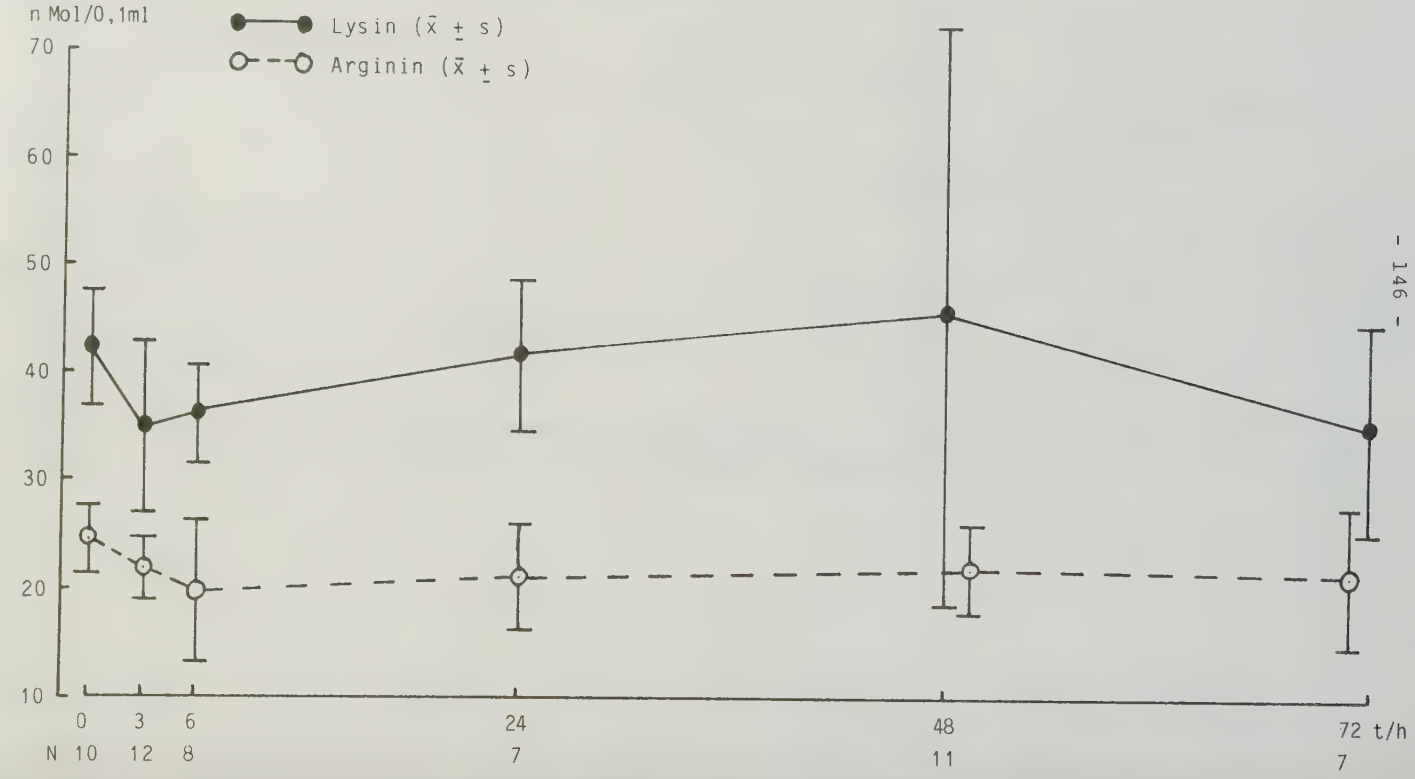


Abb. 31a Beeinflussung von Ammoniak (NH_3), Ornithin und Citrullin unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Ätnanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/n)

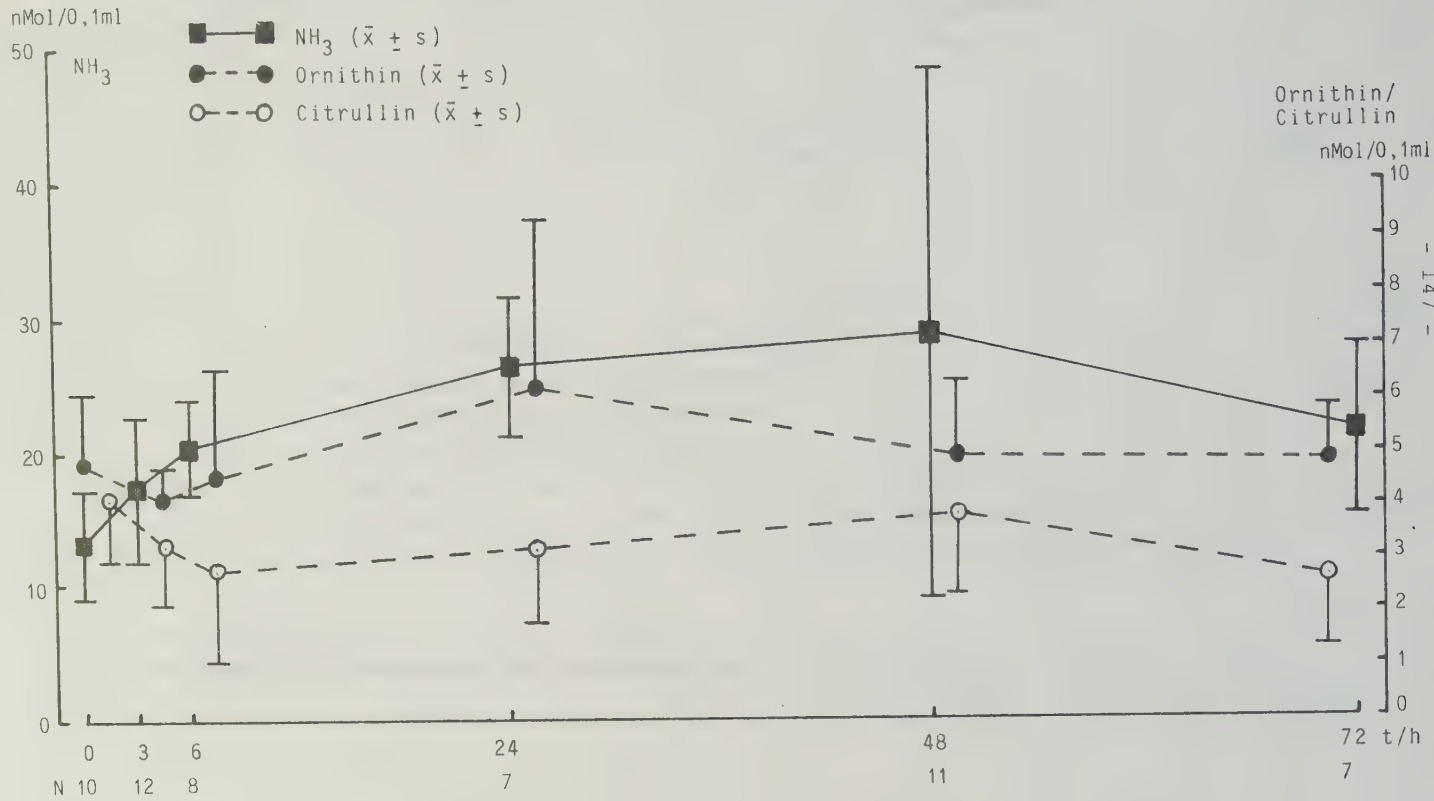


Abb. 32 Morphometrisch gemessene Verfettung von Leberzellen (Vol%)
unter den einzelnen Versuchsbedingungen ($\bar{x} \pm s$)

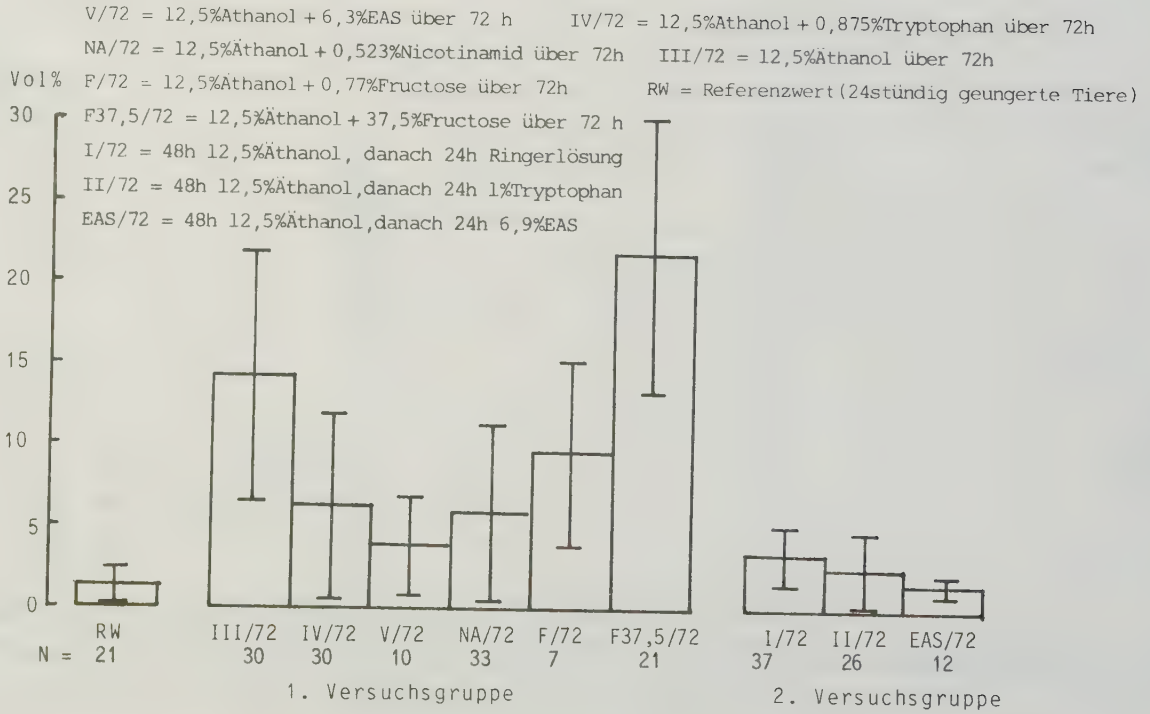


Abb. 33 Korrelation zwischen dem biochemisch ermitteltem Triglyceridgehalt (Gew%) in der Leber und dem morphometrisch ermittelten Verfettungsgrad der Leberzellen (Vol%) in den einzelnen Infusionsversuchen der 1. und 2. Versuchsgruppe

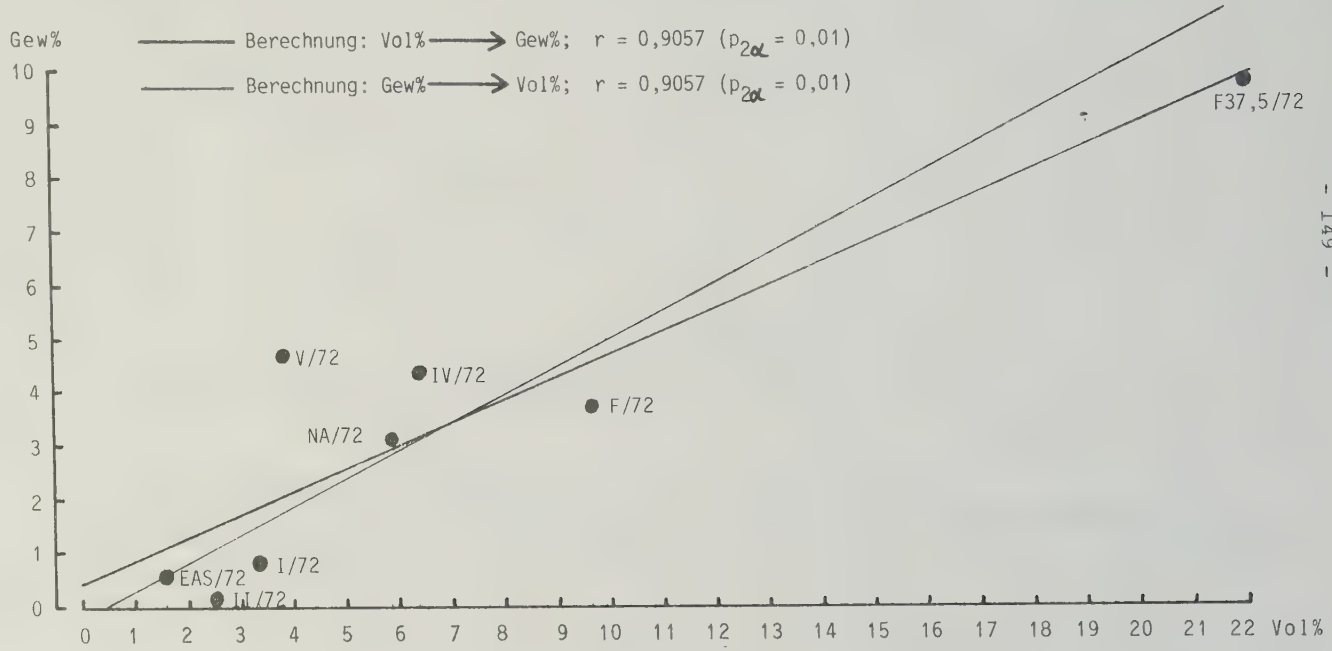


Abb. 34 Korrelation zwischen dem biochemisch ermittelten Triglyceridgehalt der Leber (Gew%) und dem morphometrisch ermittelten Verfettungsgrad der Leberzellen (Vol%) während einer 72h Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/h)

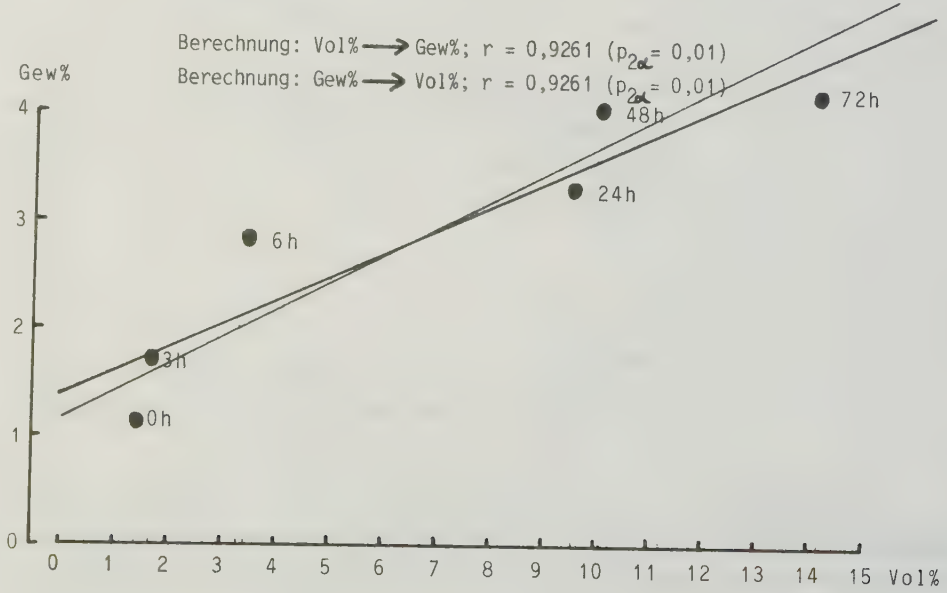


Abb.35 Korrelation zwischen der Zunahme des biochemisch ermittelten Triglyceridgehaltes in der Leber (Gew%), sowie des morphometrisch ermittelten Verfettungsgrades der Leberzellen und der Zeit unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung (Dosis: 0,46g/kg/h)

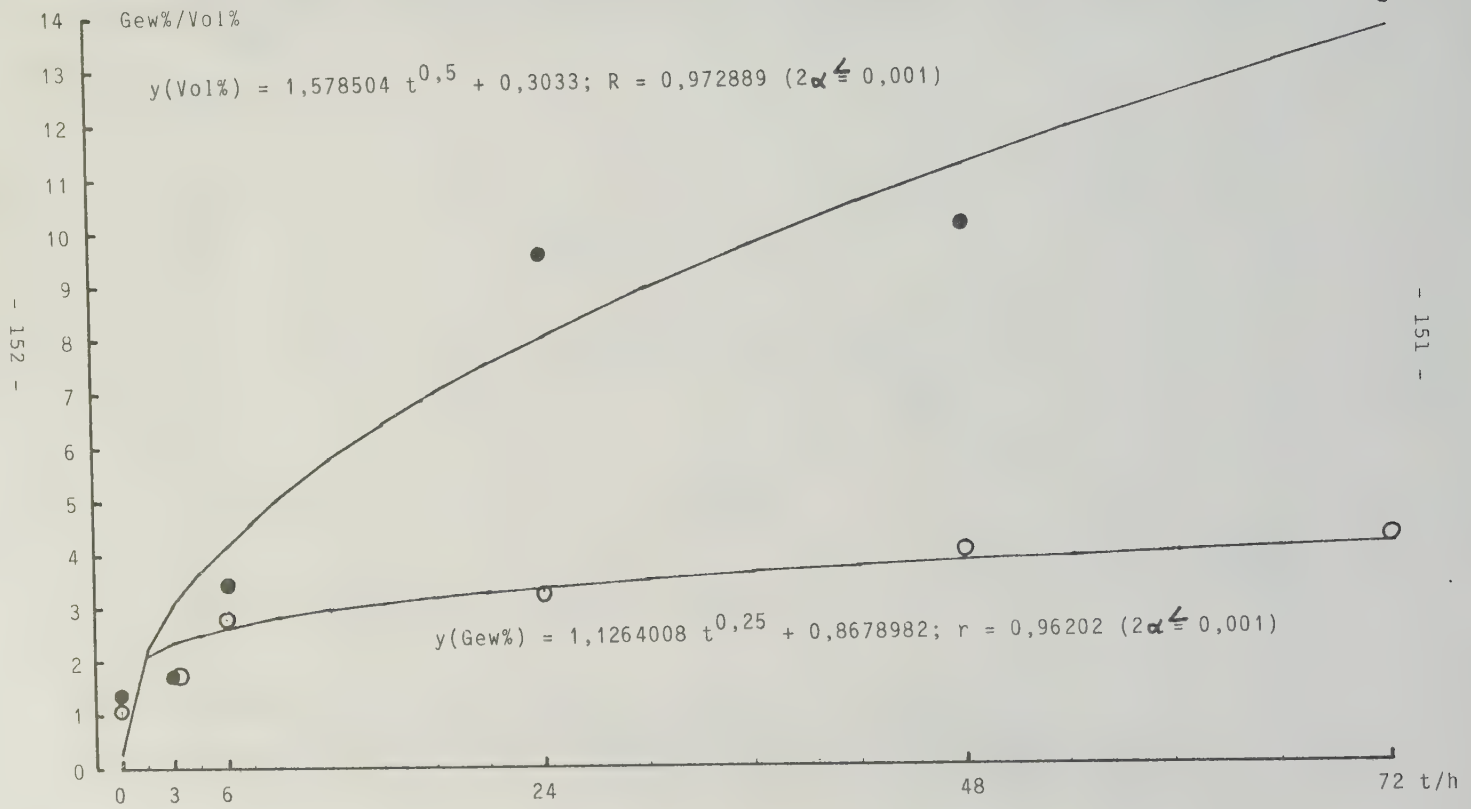


Abb. 36 Graphische Darstellung des Zusammenhanges der morphometrischen und biochemischen Analysedaten untereinander und gegenüber der Zeit als Verfettungsindex.

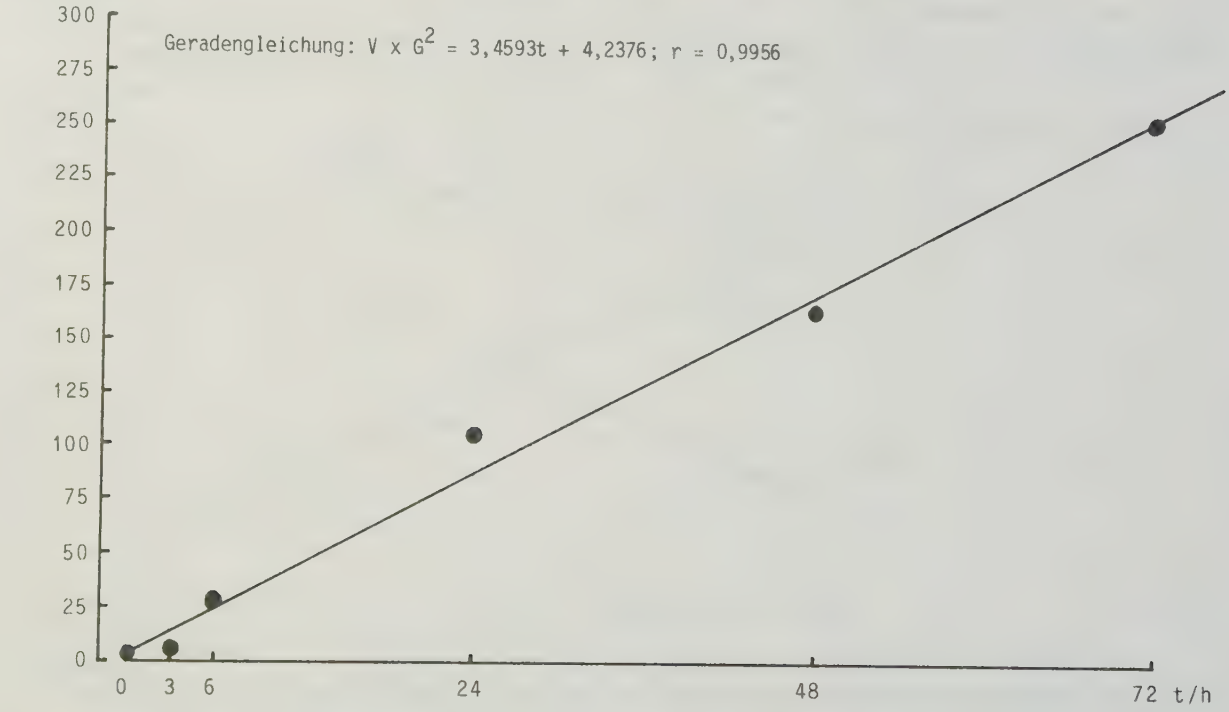


Abb. 37 Verfettungsindices der Versuche der 1. Versuchsgruppe.

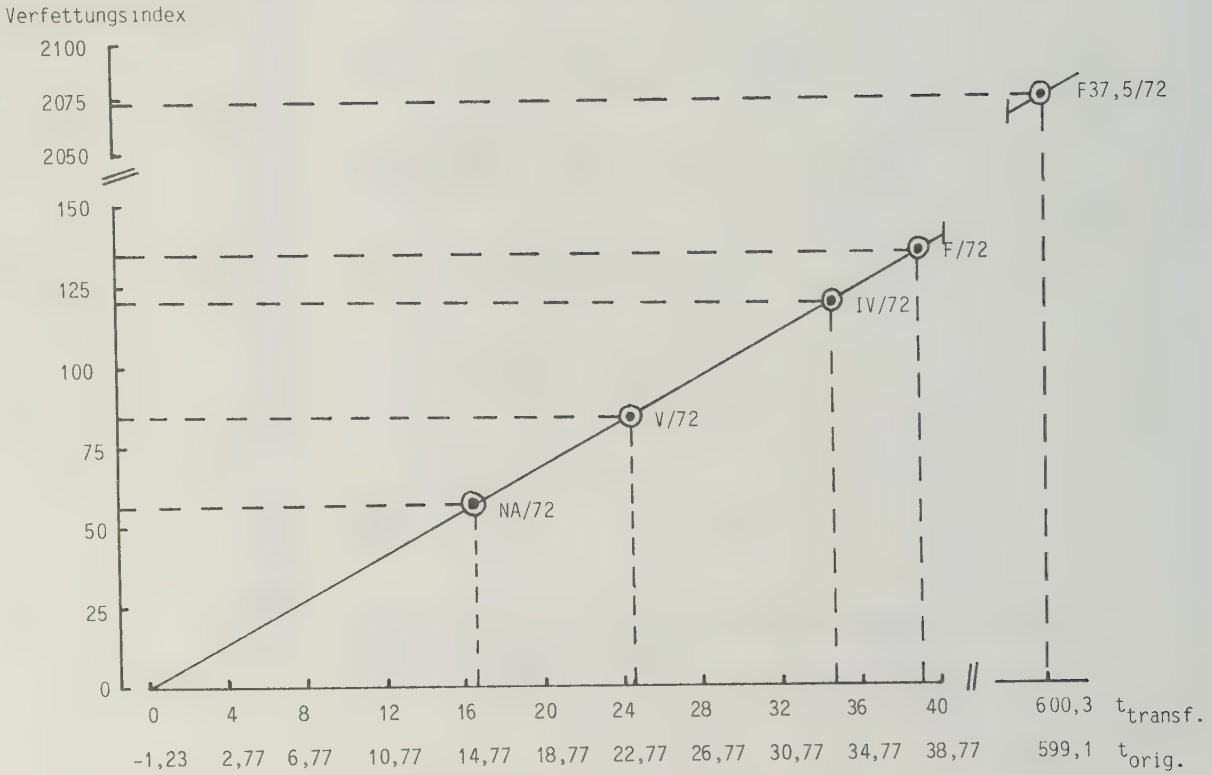


Abb. 38 Verfettungsindices der Versuche der 2. Versuchsgruppe

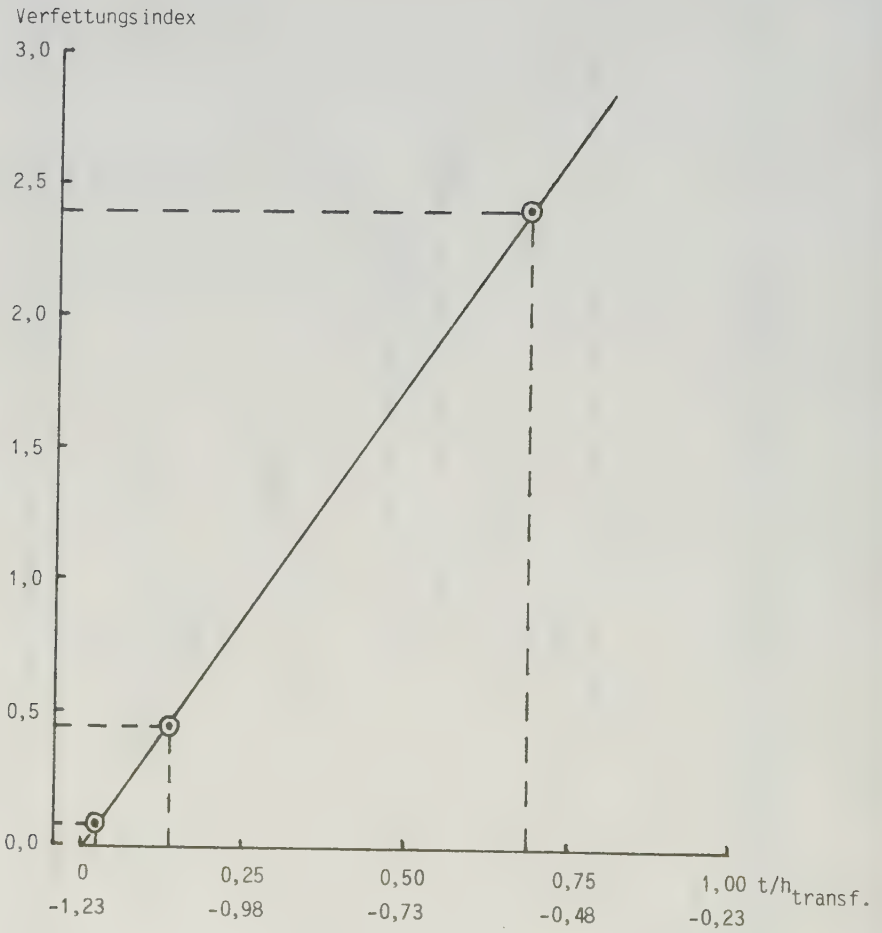


Abb.39 Beeinflussung der G O T mittels EAS- und Placebobehandlung (Dosis EAS: 0,05g/kg/h)

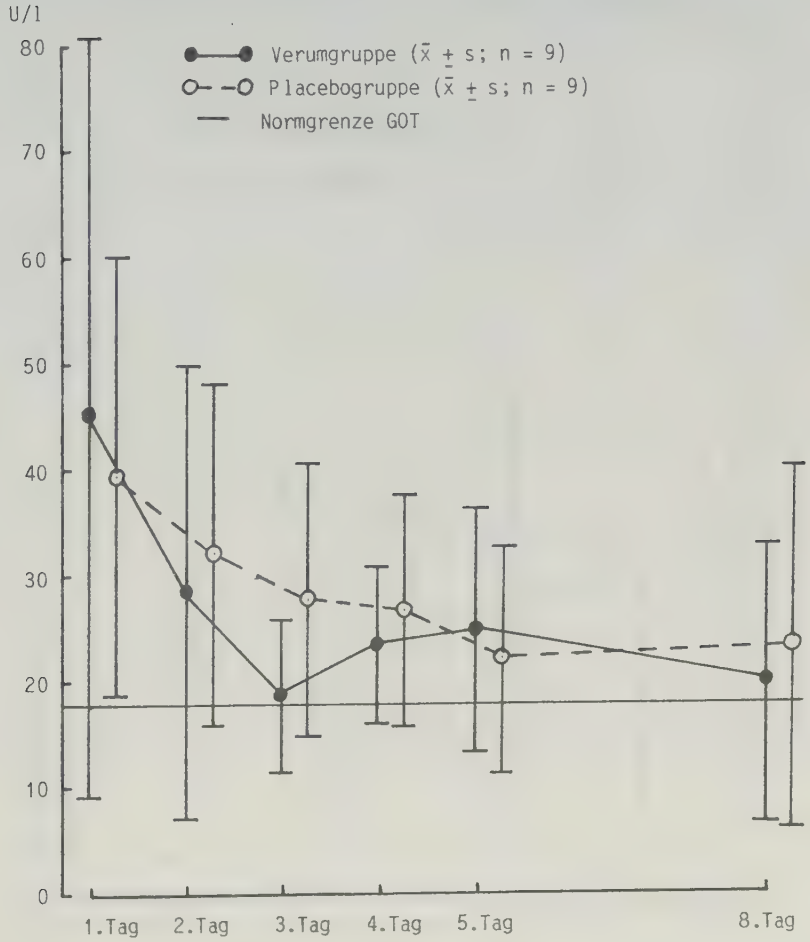


Abb.40 Beeinflussung der gamma-G T mittels EAS- und Placebo-behandlung (Dosis EAS: 0,05g/kg/h)

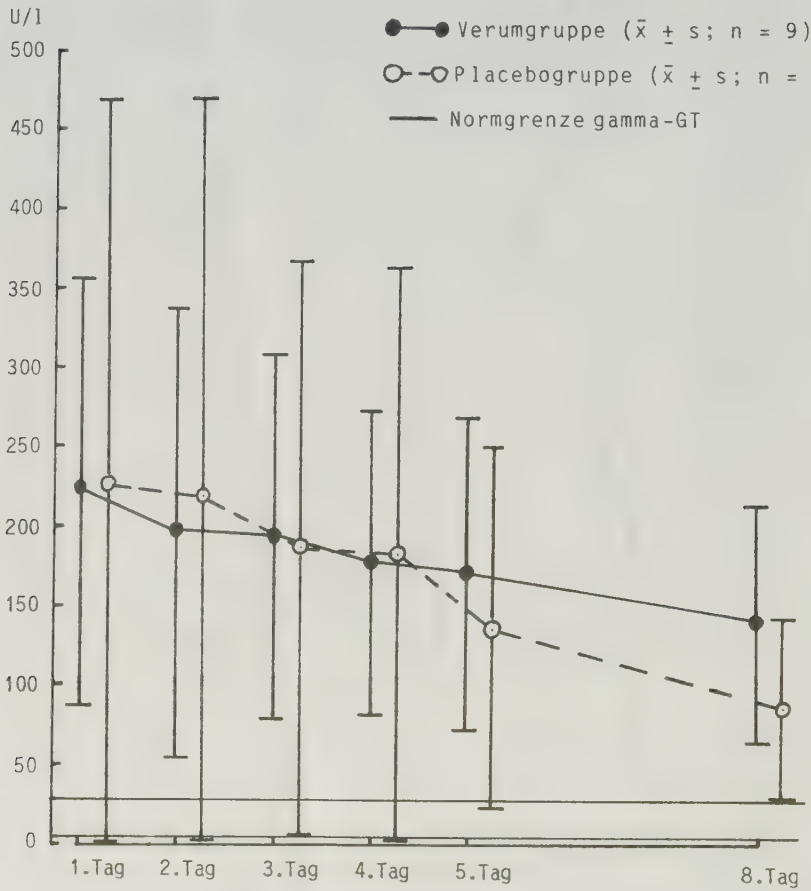


Abb. 41 Beeinflussung der alkalischen Phosphatase (AP) mittels EAS- und Placebobehandlung (Dosis EAS: 0,05g/kg/h)

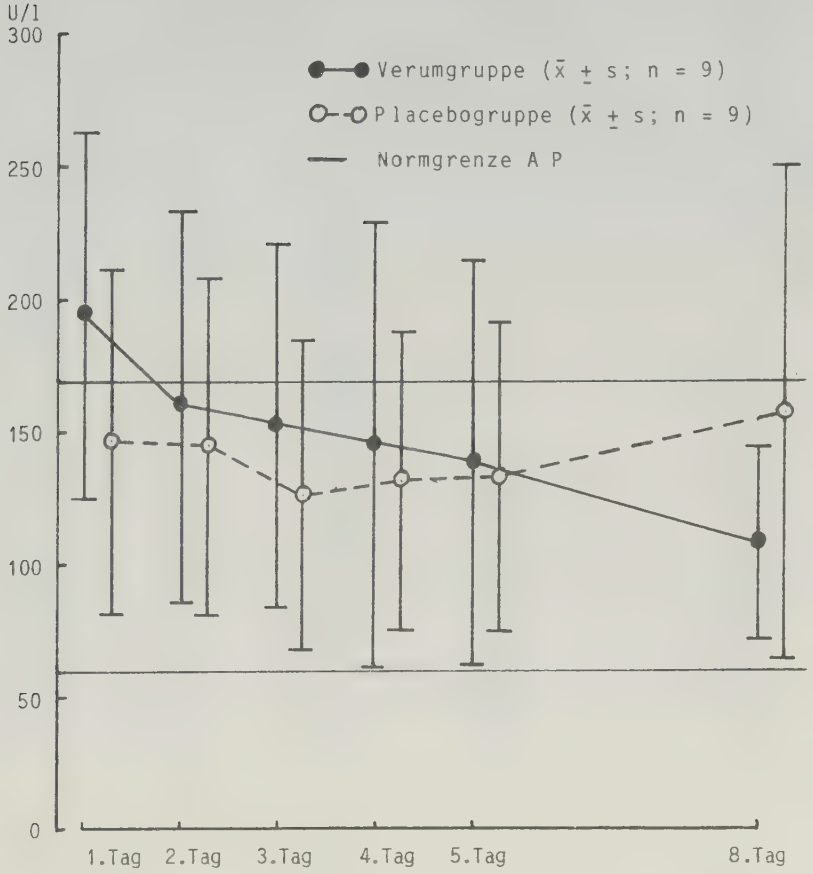


Abb. 42 Beeinflussung des Gesamteiweißes im Serum mittels EAS- und Placeboobehandlung (Dosis EAS: 0,05g/kg/h)

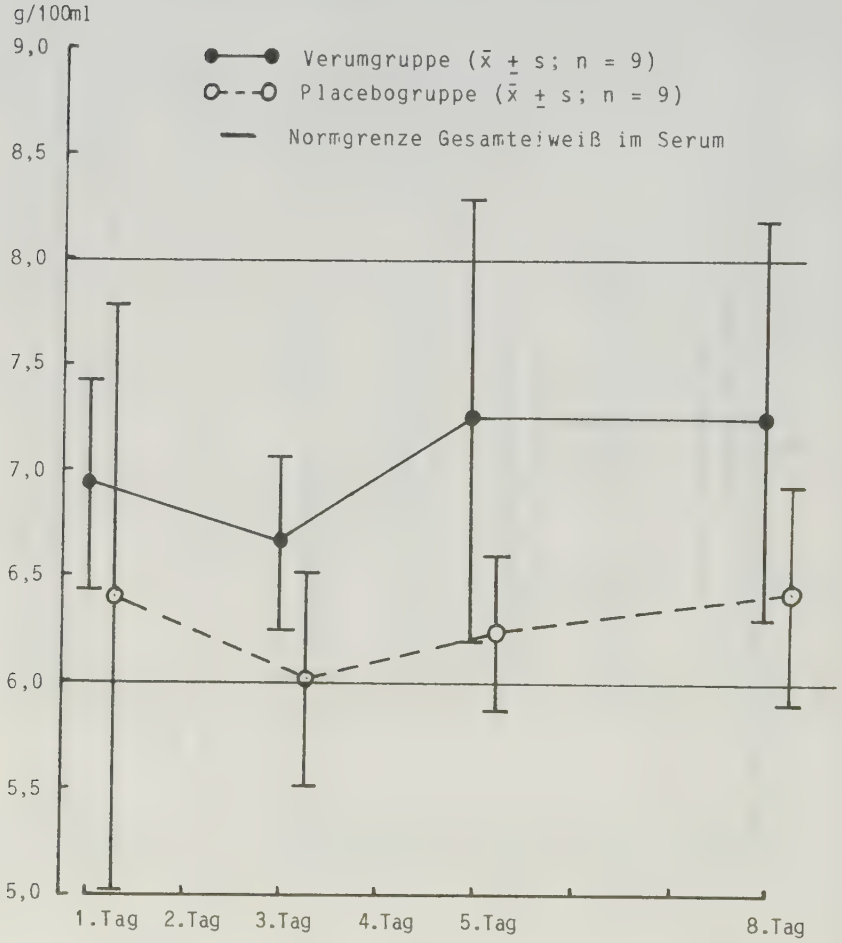


Abb. 43 Beeinflussung von Valin mittels EAS- und Placebo-behandlung (Dosis EAS: 0,05g/kg/n)

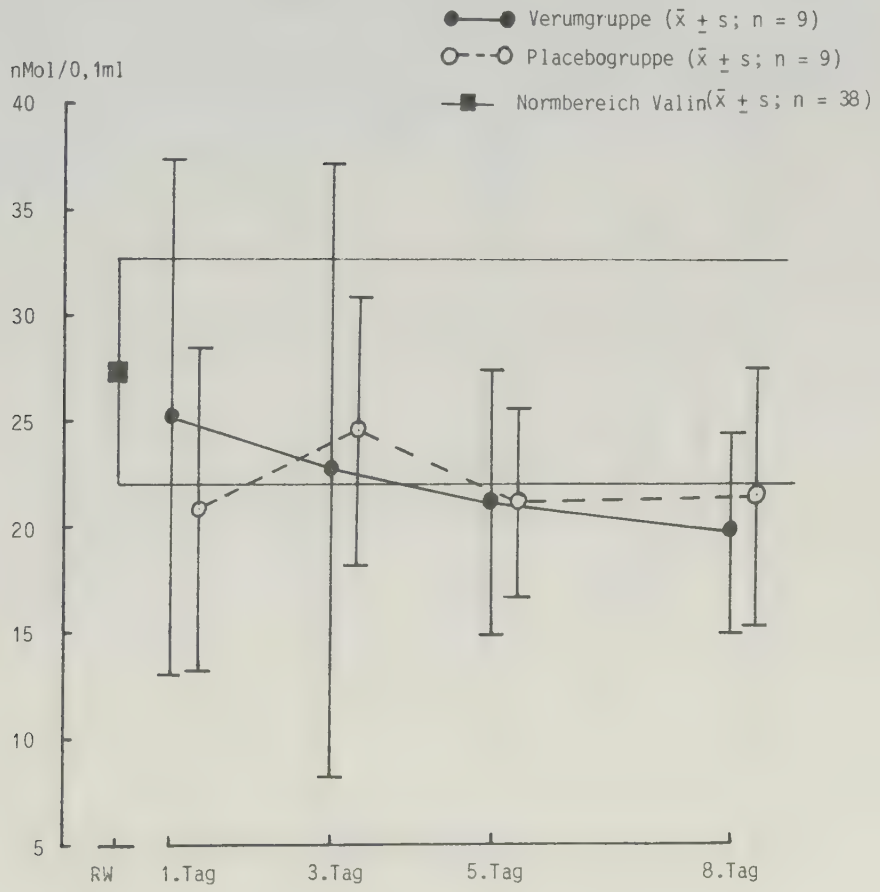


Abb.44 Beeinflussung von Leucin mittels EAS- und Placebobehandlung (Dosis EAS: 0,05g/kg/h)

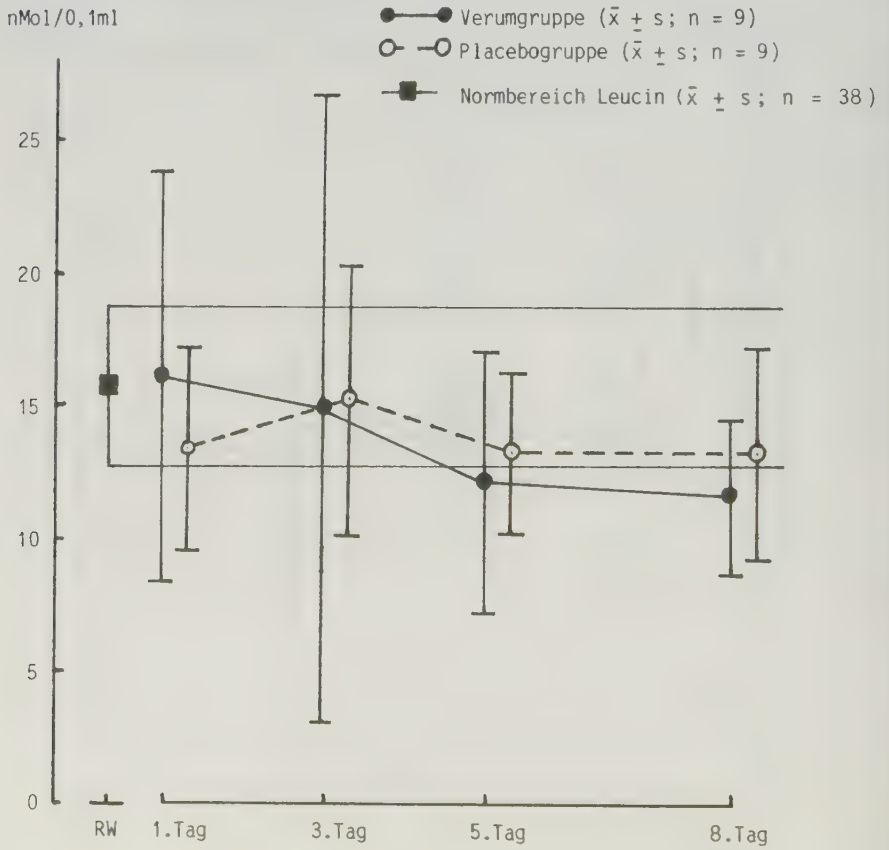


Abb.45 Beeinflussung von Isoleucin mittels EAS- und Placebo-behandlung (Dosis EAS: 0,05g/kg/n)

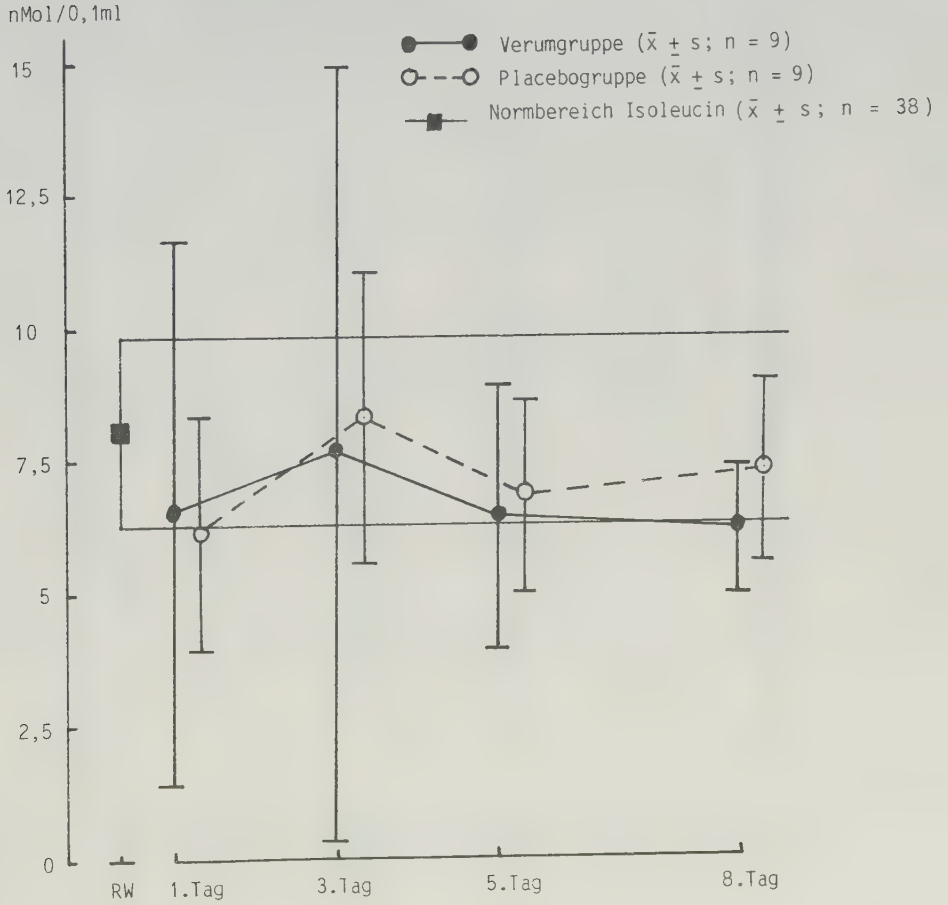


Abb.46 Beeinflussung von Threonin mittels EAS- und Placebobehandlung (Dosis EAS: 0,05g/kg/h)

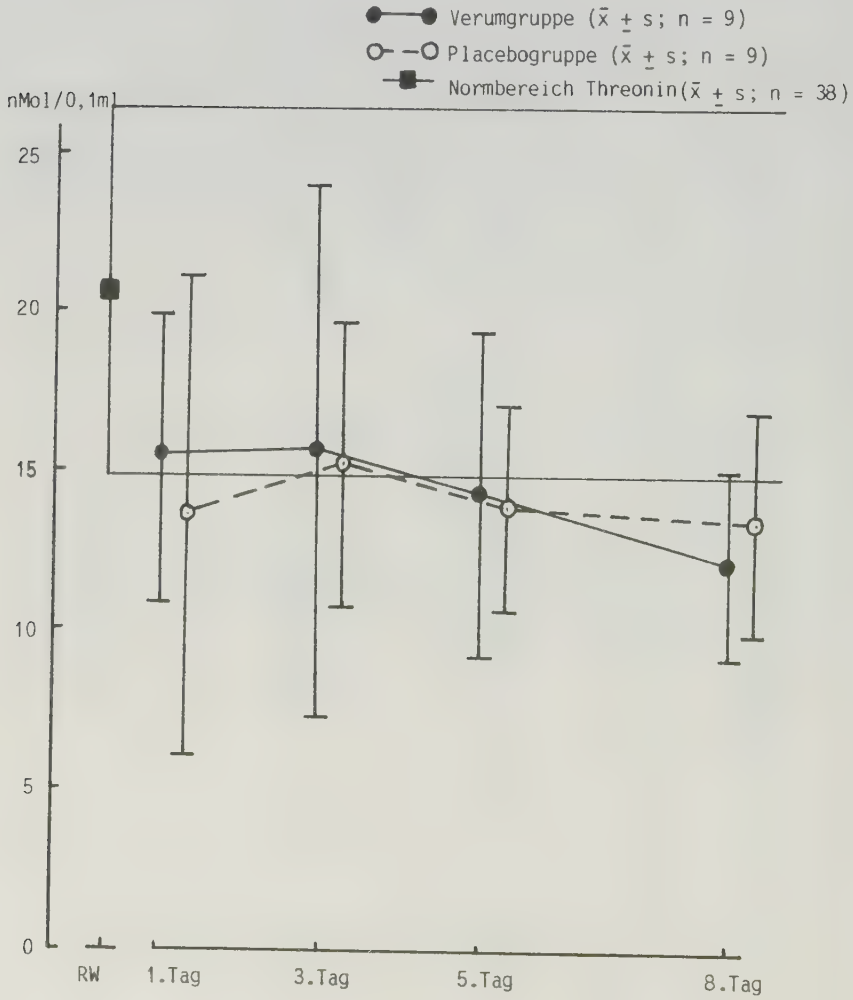


Abb. 47 Beeinflussung der Asparaginsäure mittels EAS- und Placebobehandlung (Dosis EAS: 0,05g/kg/h)

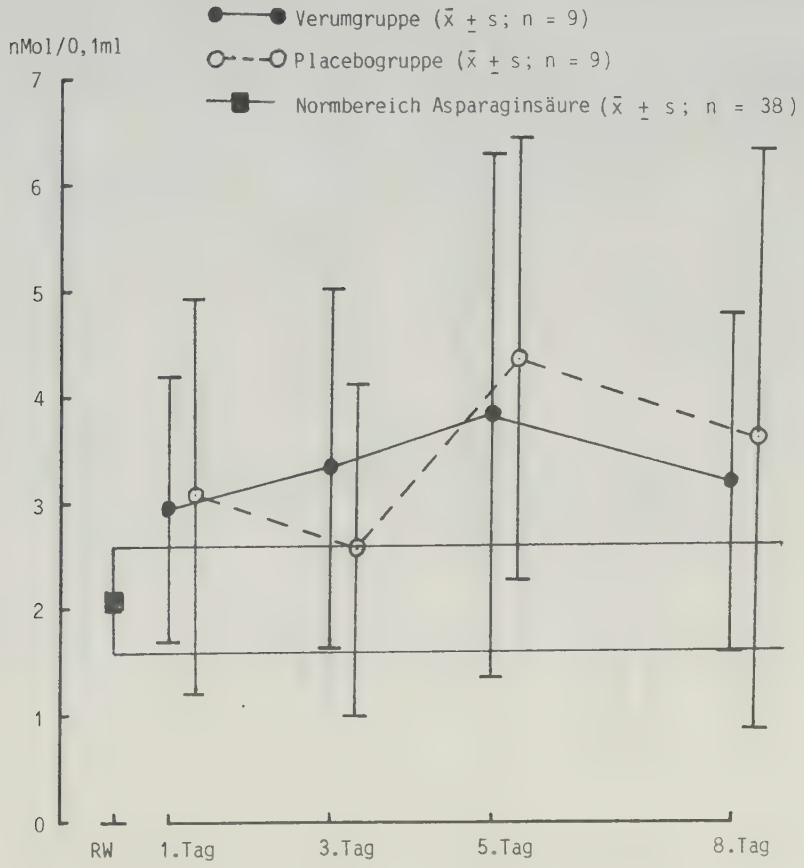


Abb. 48 Beeinflussung von Glutamin mittels EAS- und Placebobehandlung (Dosis EAS: 0,05g/kg/h)

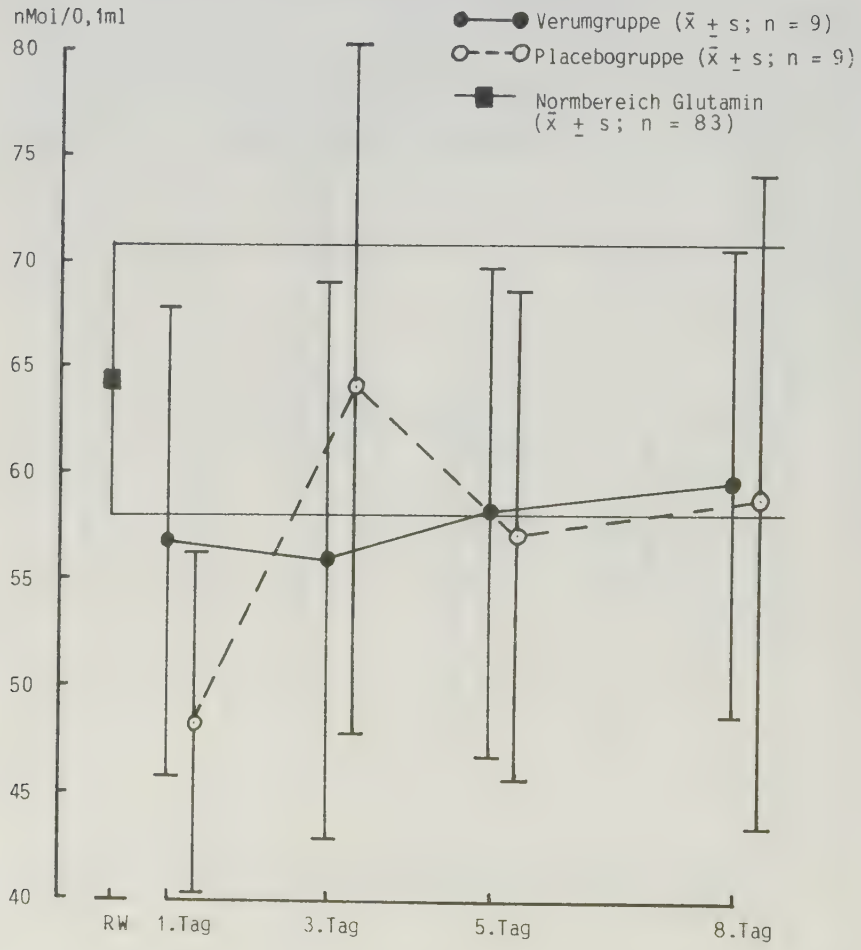


Abb. 49 Beeinflussung von Phenylalanin mittels EAS- und Placebobehandlung (Dosis EAS: 0,05g/kg/h)

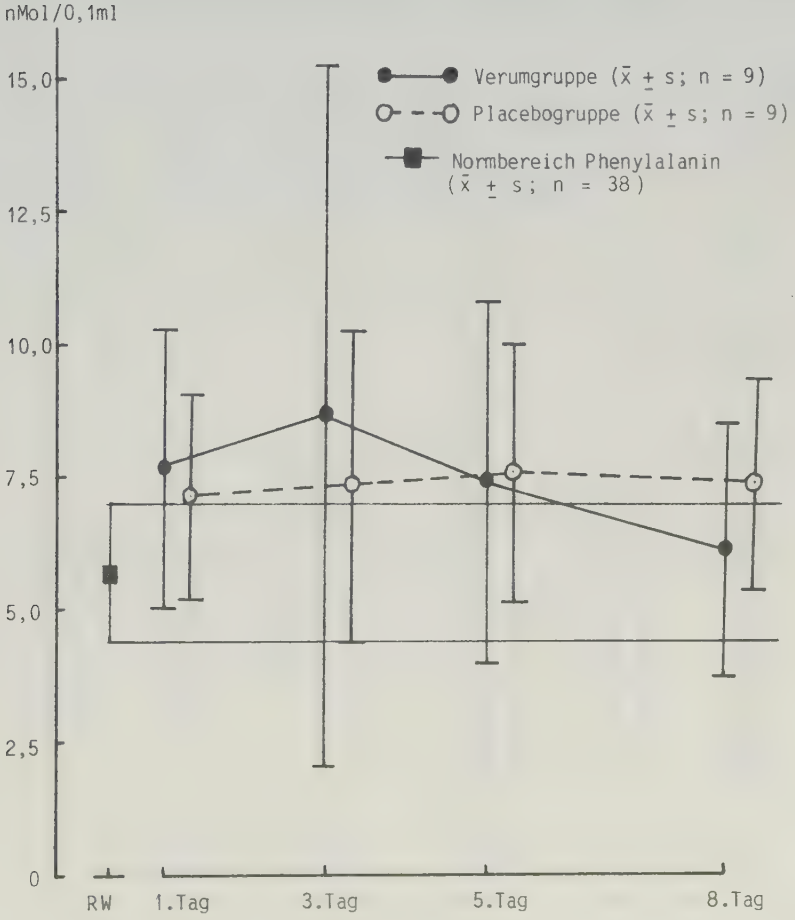


Abb. 50 Beeinflussung von Tyrosin mittels EAS- und Placebo-behandlung (Dosis EAS: 0,05g/kg/h)

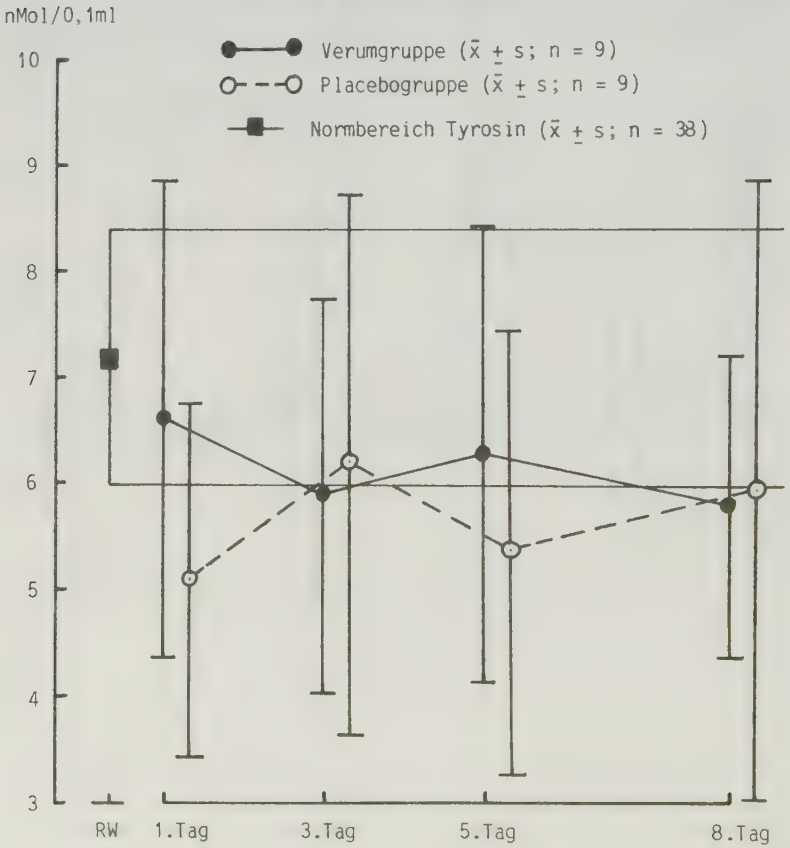


Abb. 51 Beeinflussung von Tryptophan mittels EAS- und Placebo-behandlung (Dosis EAS: 0,05g/kg/h)

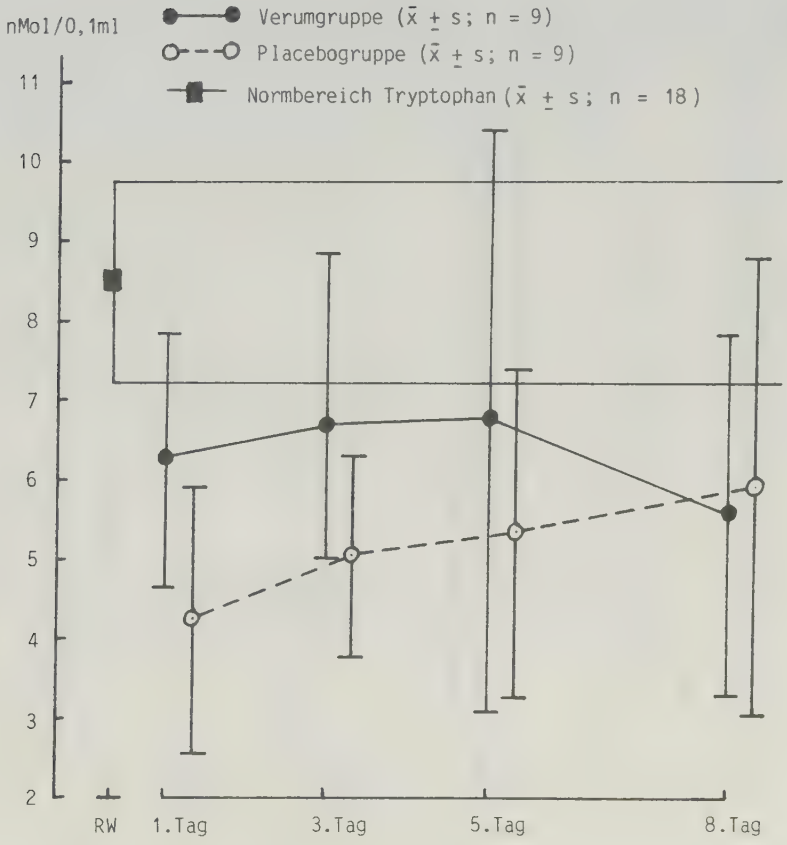


Abb. 52 Beeinflussung von Histidin mittels EAS- und Placebobehandlung (Dosis EAS: 0,05g/kg/n)

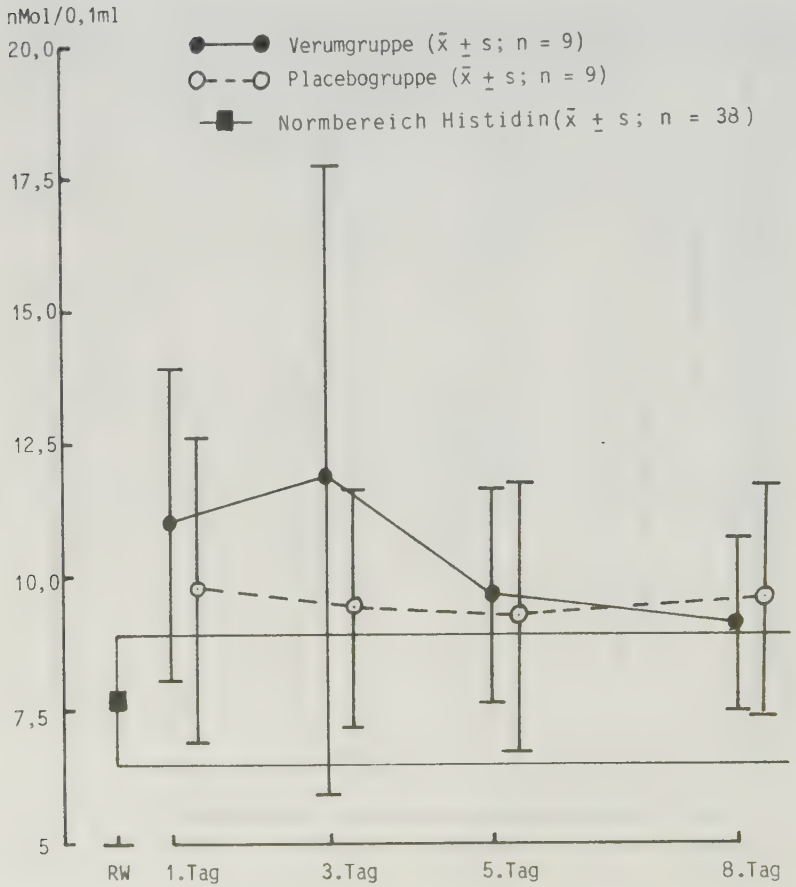


Abb. 53 Beeinflussung von Arginin mittels EAS- und Placebobehandlung (Dosis EAS: 0,05g/kg/h)

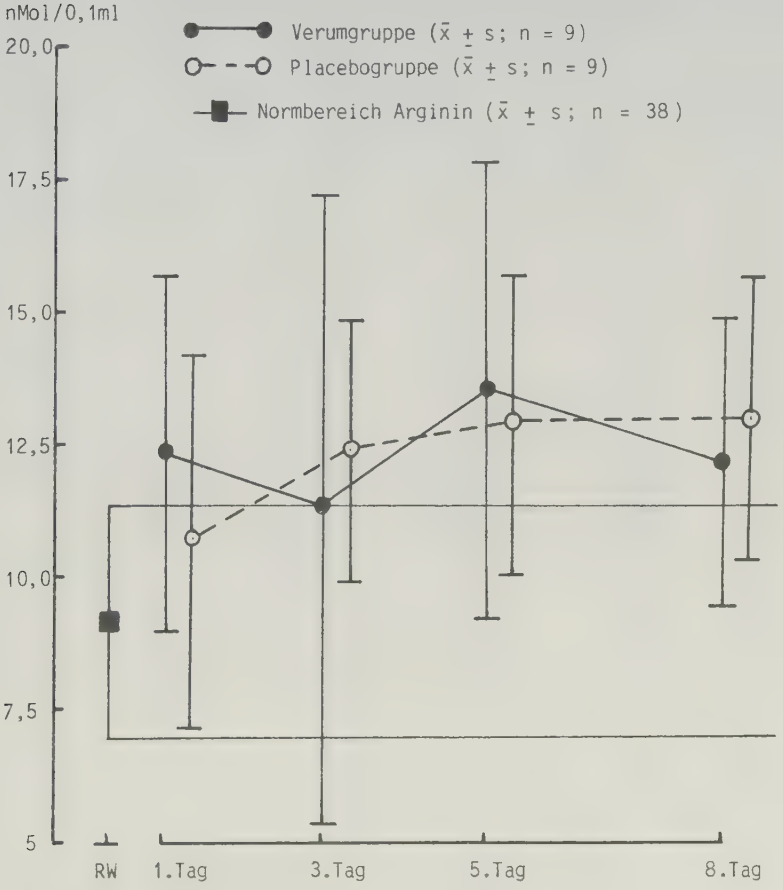
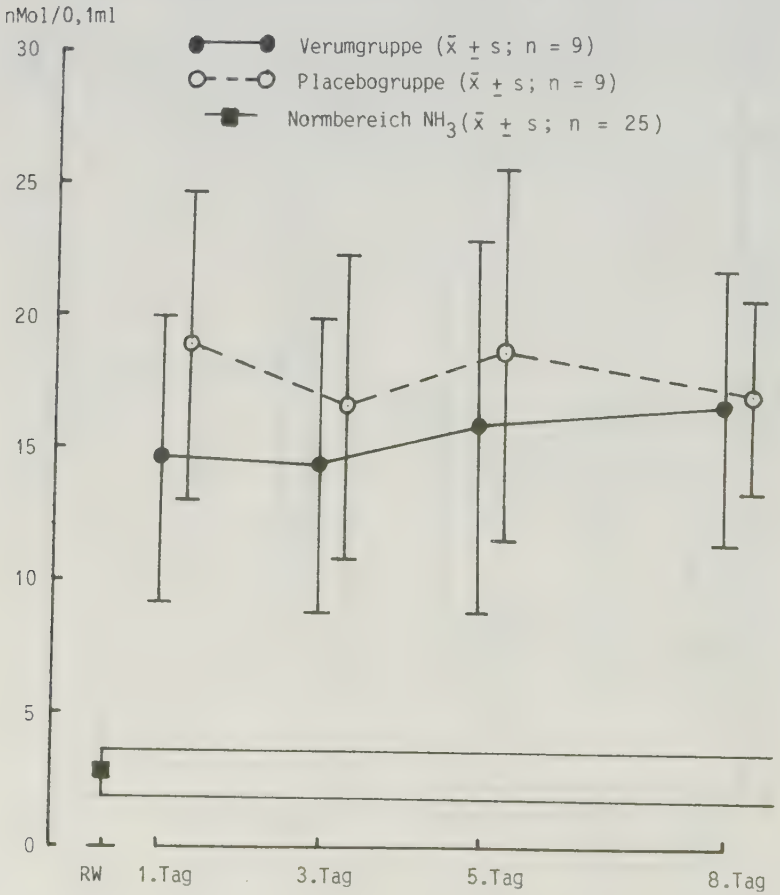


Abb. 54 Beeinflussung von Ammoniak (NH_3) mittels EAS- und Placebobehandlung (Dosis EAS: 0,05g/kg/h)



Humanversuche:

Abb. 55 Beeinflussung von Glycin mittels einer 96-stündigen Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung (Dosis: 0,0089g/kg/h) ($\bar{x} \pm s$; n = 8)

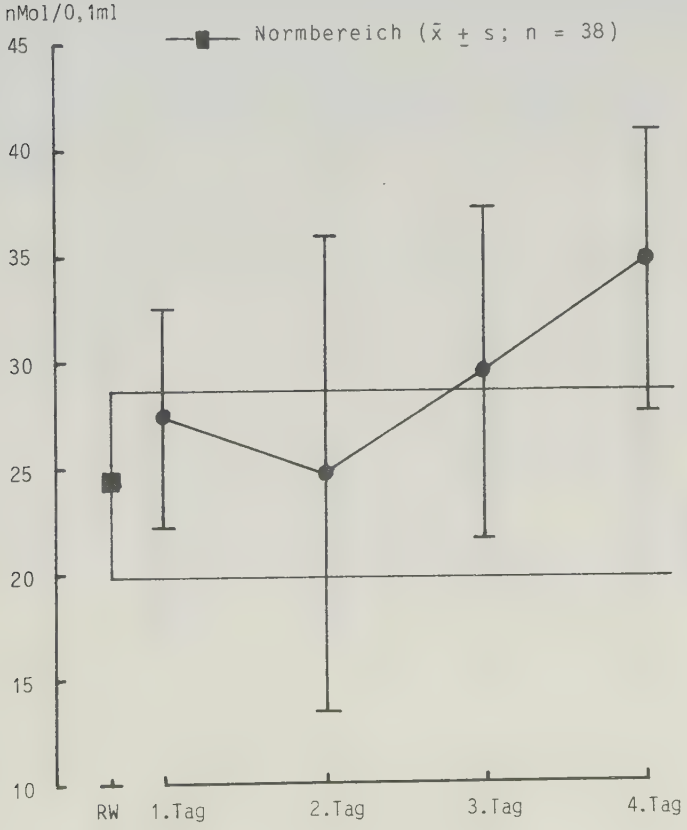


Abb. 56 Humanversuche: Beeinflussung von Leucin mittels einer 96-stündigen Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösun (Dosis: 0,0089g/kg/h) ($\bar{x} \pm s$; n = 8)

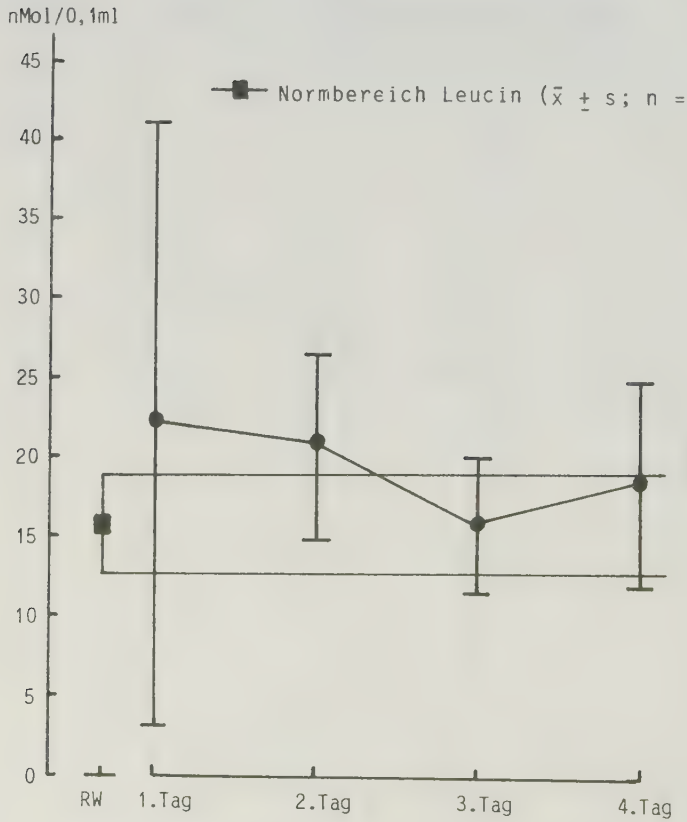


Abb. 57 Humanversuche: Beeinflussung von Isoleucin mittels einer 96-stündigen Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung (Dosis: 0,0089g/kg/h) ($\bar{x} \pm s$; n = 8)

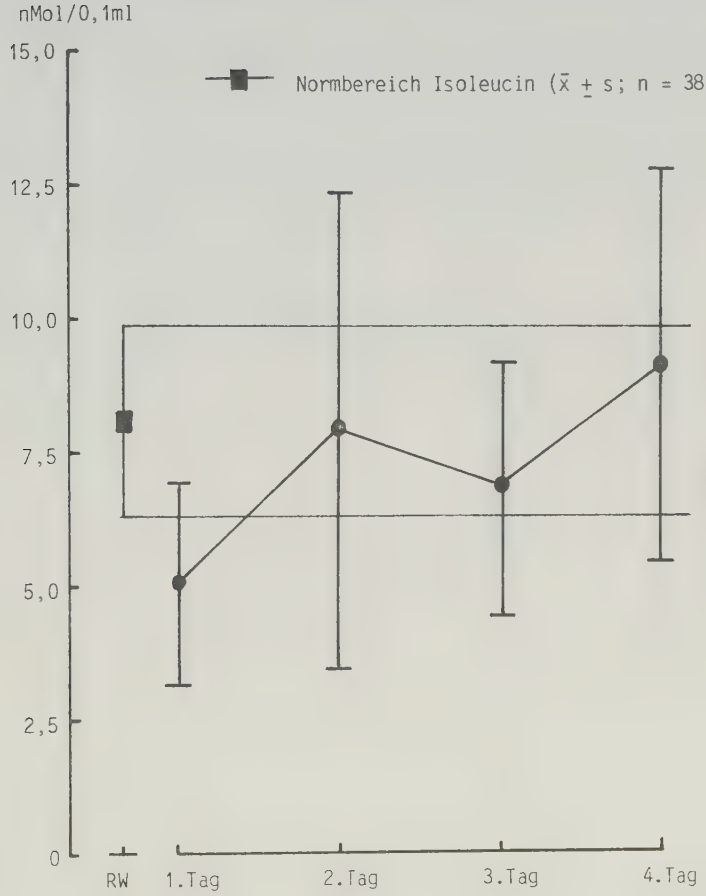


Abb. 58 Humanversuche: Beeinflussung von Serin mittels einer 96-stündigen Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung (Dosis: 0,0089g/kg/h) ($\bar{x} \pm s$; n = 8)

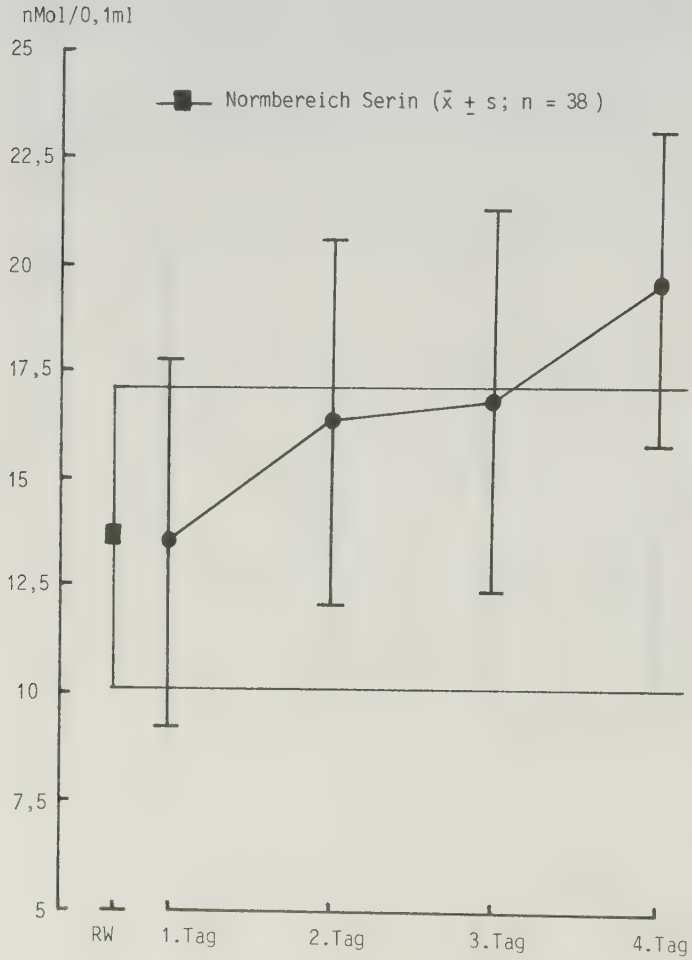


Abb. 59 Humanversuche: Beeinflussung von Threonin mittels einer 96-stündigen Dauerinfusion einer 1%igen Tryptopnan-Lösung (0,0089g/kg/n) ($\bar{x} \pm s$; n = 8)

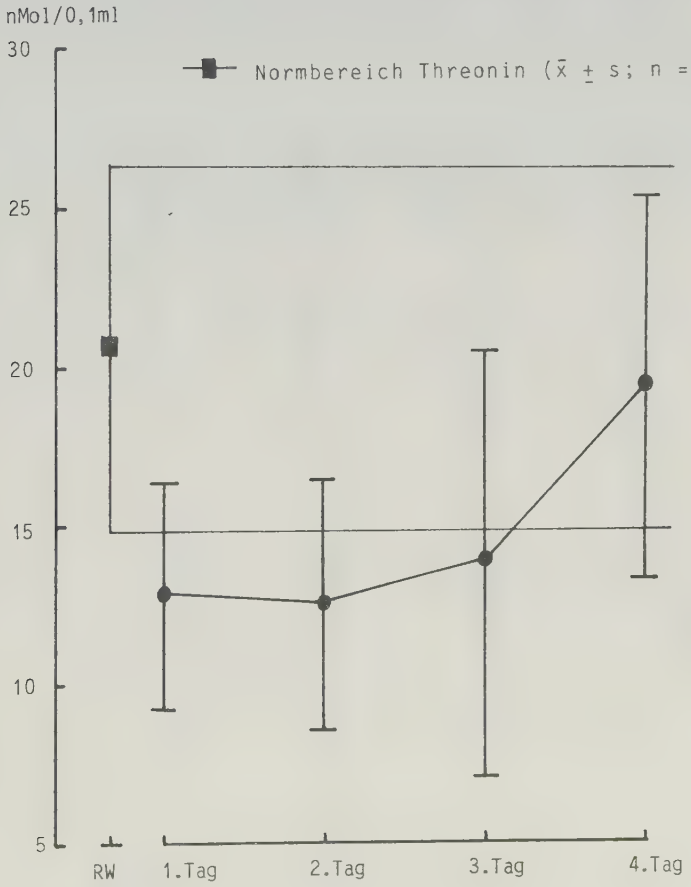


Abb.60 Humanversuche: Beeinflussung von Asparaginsäure mittels einer 96-stündigen Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung (Dosis: 0,0089g/kg/h) ($\bar{x} \pm s$; n = 8)

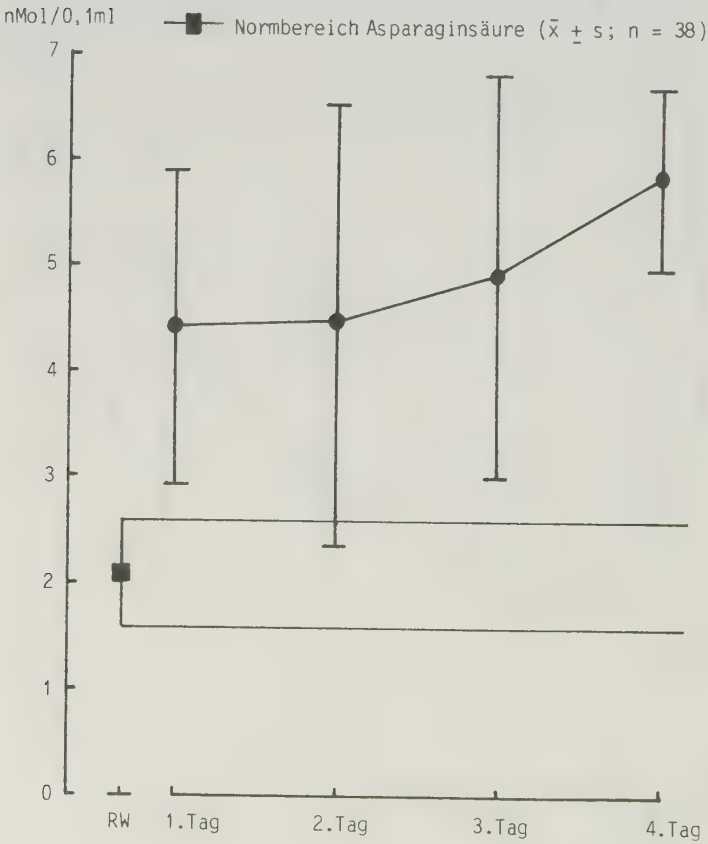


Abb. 61 Humanversuche: Beeinflussung von Asparagin mittels einer 96-stündigen Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung (Dosis: 0,0089g/kg/h) ($\bar{x} \pm s$; n = 8)

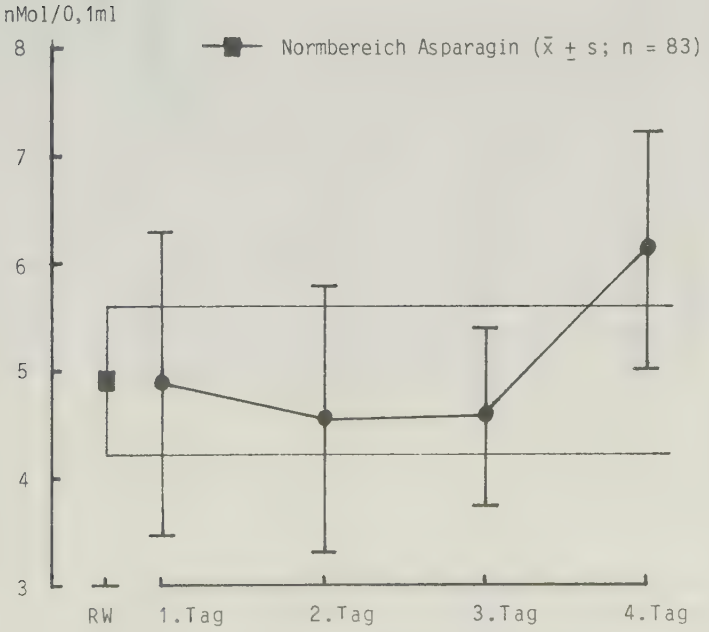


Abb. 62 Humanversuche: Beeinflussung von Methionin mittels einer einer 96-stündigen Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung (Dosis: 0,0089g/kg/h) ($\bar{x} \pm s$; n = 8)

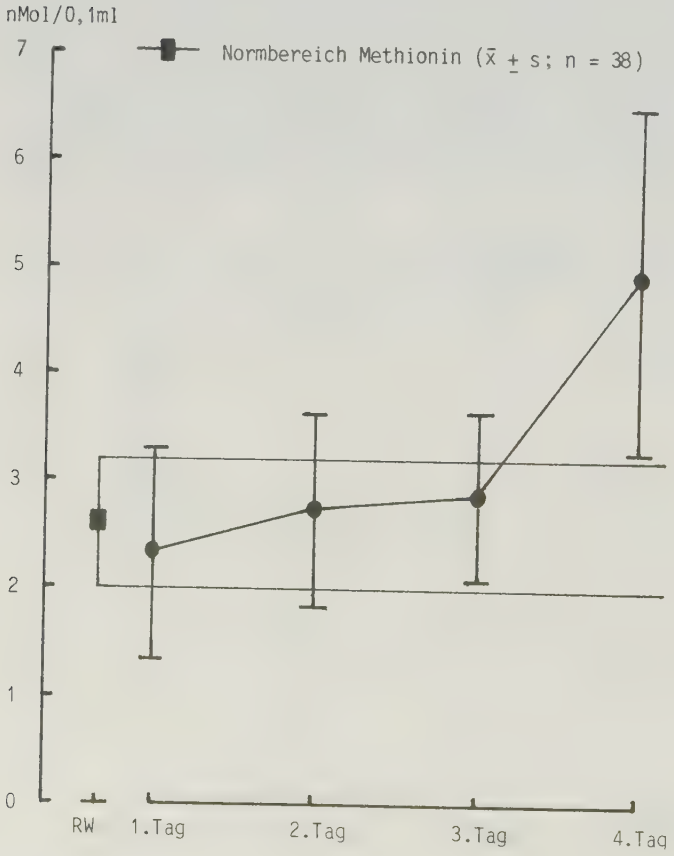


Abb. 63 Humanversuche: Beeinflussung von Cystein mittels einer 96-stündigen Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung (Dosis: 0,0089g/kg/h) ($\bar{x} \pm s$; n = 8)

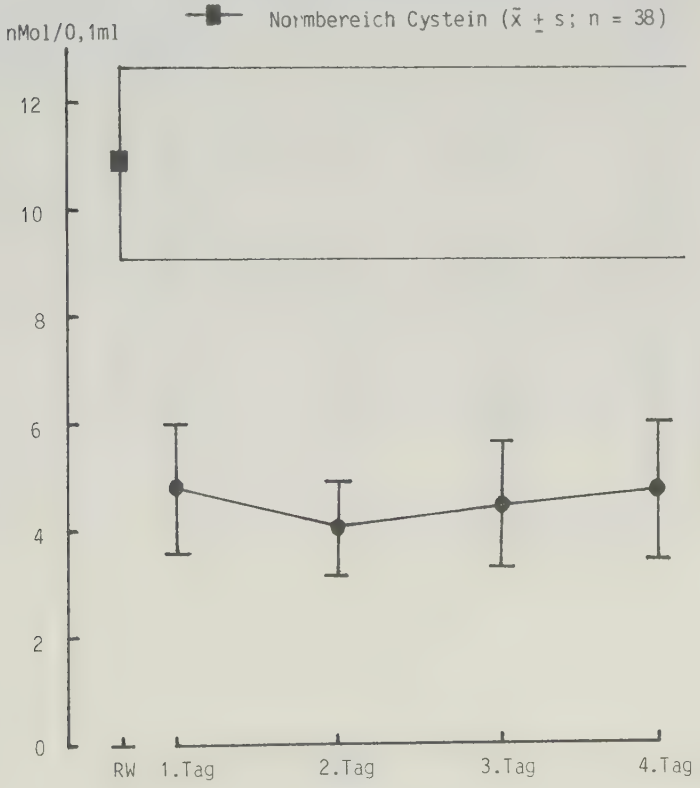


Abb. 64 Humanversuche: Beeinflussung von Phenylalanin mittels einer 96-stündigen Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung (Dosis: 0,0089g/kg/h) ($\bar{x} \pm s$; n = 8)

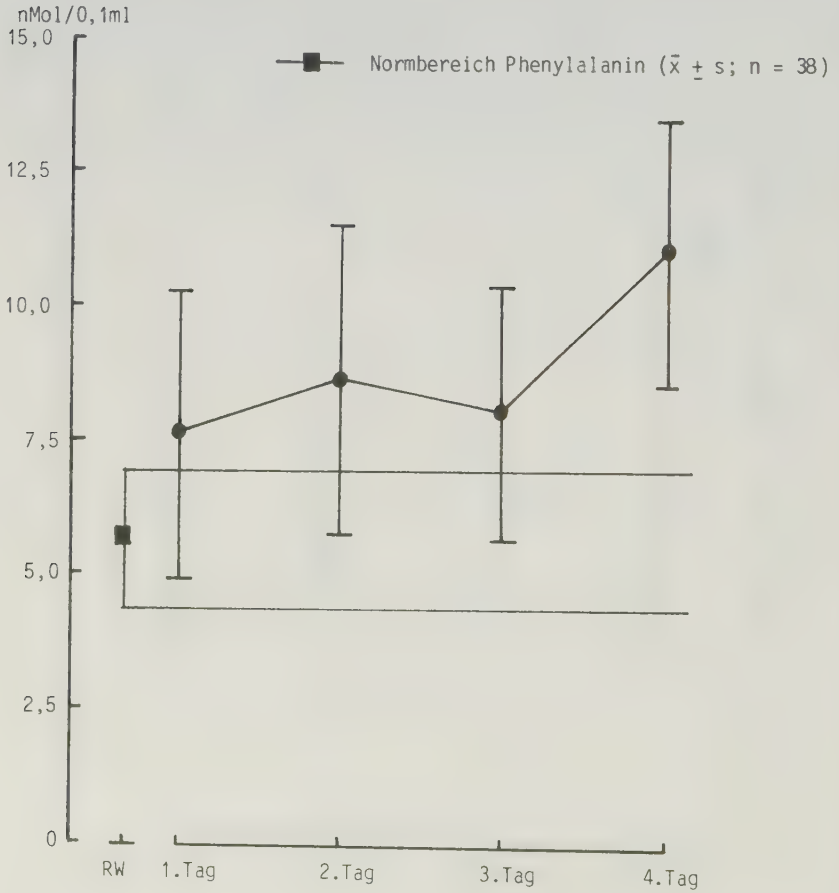


Abb. 65 Beeinflussung von Tyrosin mittels einer 96-stündigen Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung (Dosis: 0,0089g/kg/h) ($\bar{x} \pm s$; n = 8)

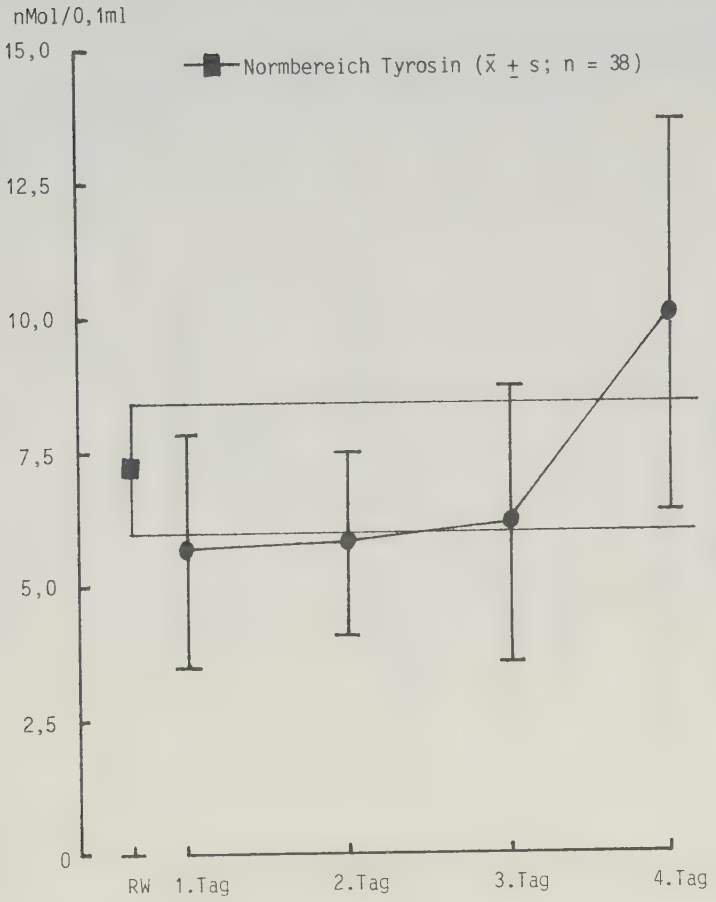


Abb. 66 Humanversuche: Beeinflussung von Tryptophan mittels einer 96-stündigen Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung (Dosis: 0,0089g/kg/h) ($\bar{x} \pm s$; n = 8)

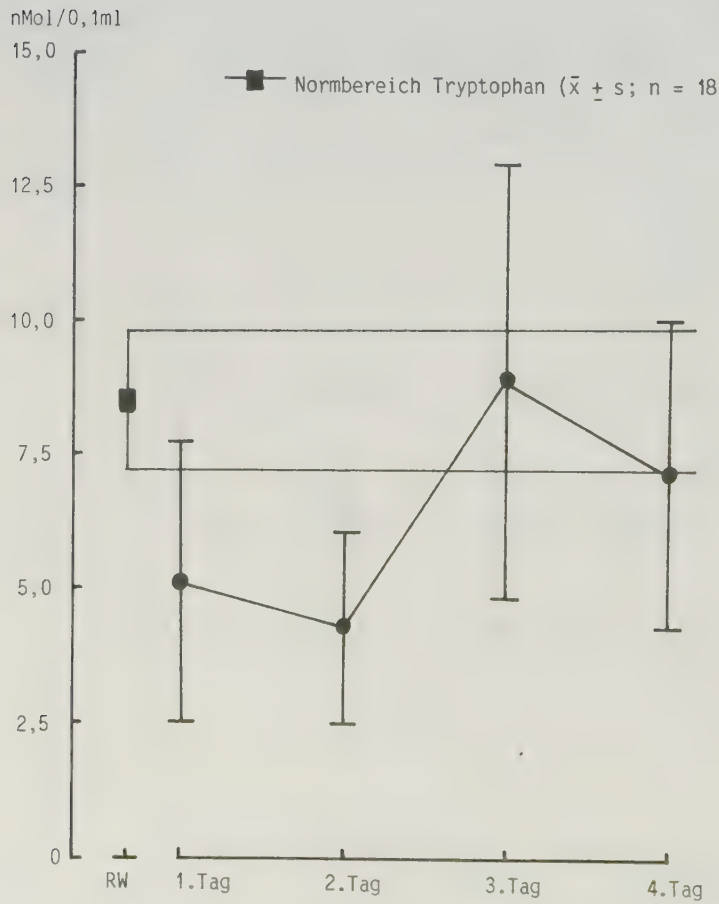


Abb. 67 Humanversuche: Beeinflussung von Prolin mittels einer 96-stündigen Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung (Dosis: 0,0089g/kg/h) ($\bar{x} \pm s$; n = 8)

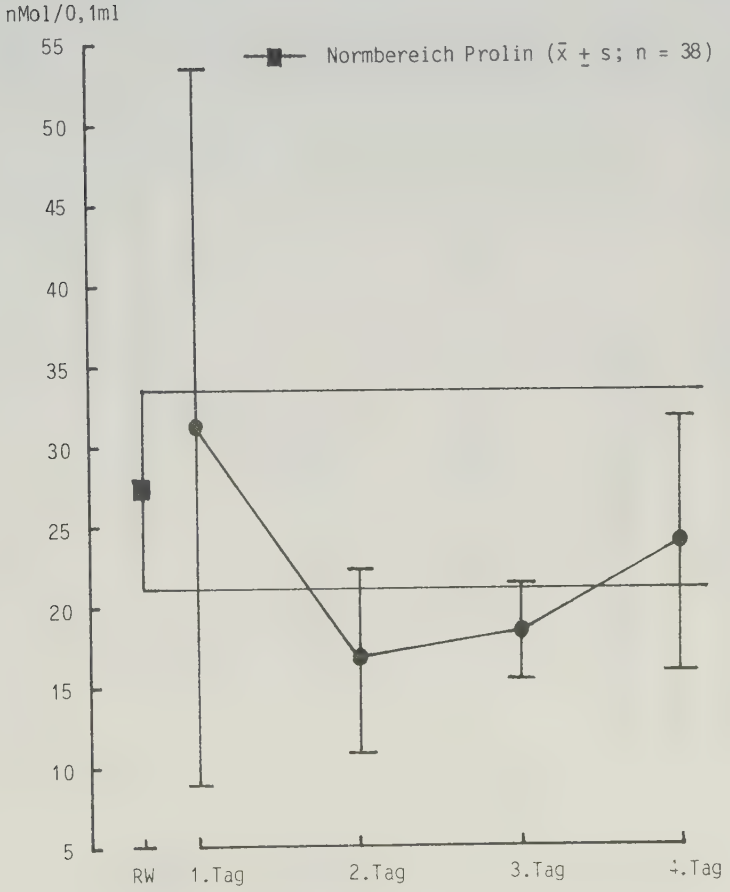


Abb. 68 Humanversuche: Beeinflussung von Arginin mittels einer 96-stündigen Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung (Dosis: 0,0089g/kg/h) ($\bar{x} \pm s$; n = 8)

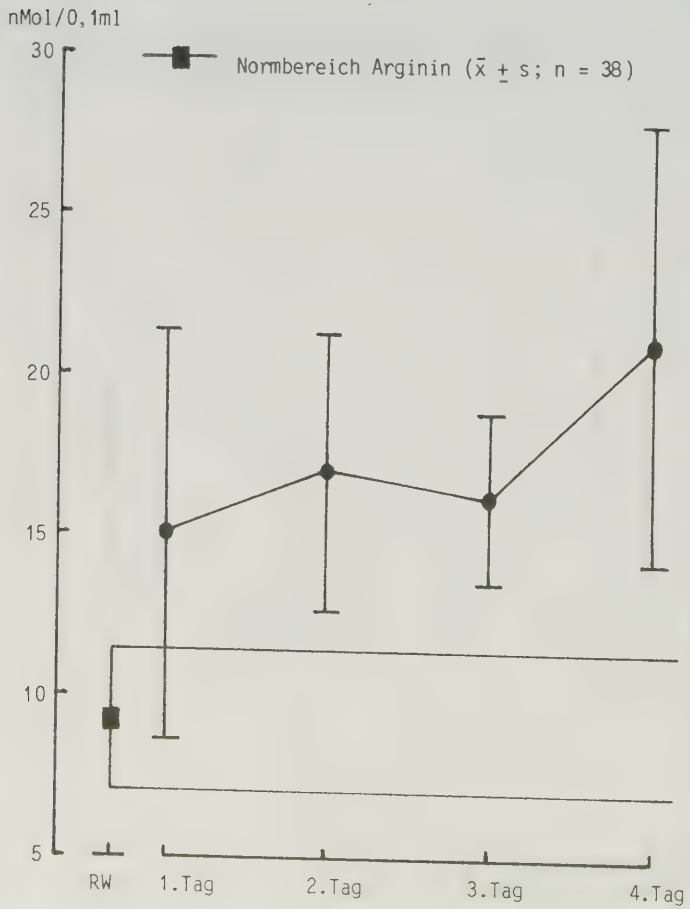


Abb. 69 Humanversuche: Beeinflussung von Lysin mittels einer 96-stündigen Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung (Dosis: 0,0089g/kg/h) ($\bar{x} \pm s$; n = 8)

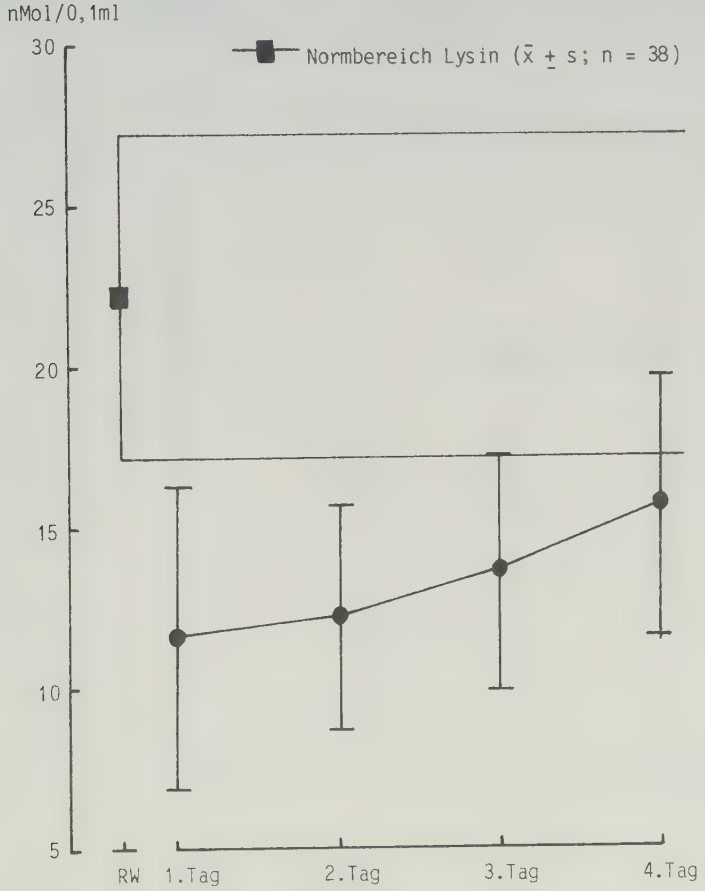


Abb. 70 Humanversuche: Beeinflussung von Ammoniak (NH_3) mittels einer 96-stündigen Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung (Dosis: 0,0089g/kg/h) ($\bar{x} \pm s$; n = 8)

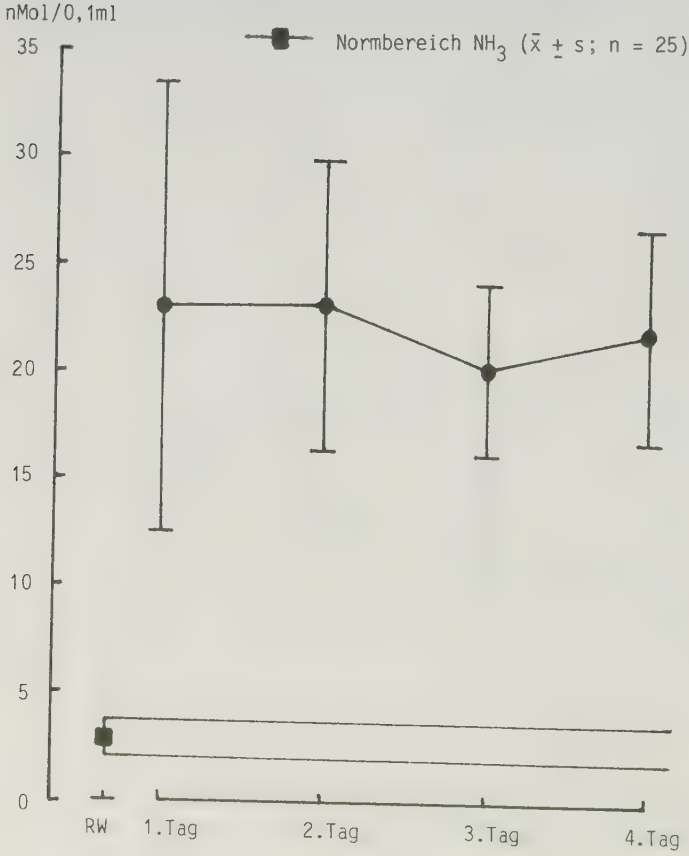


Abb. 71 Humanversuche: Beeinflussung von Harnstoff mittels einer 96-stündigen Dauerinfusion einer 1%igen Tryptopnan-Lösung (Dosis: 0,0089g/kg/h) ($\bar{x} \pm s$; n = 8)

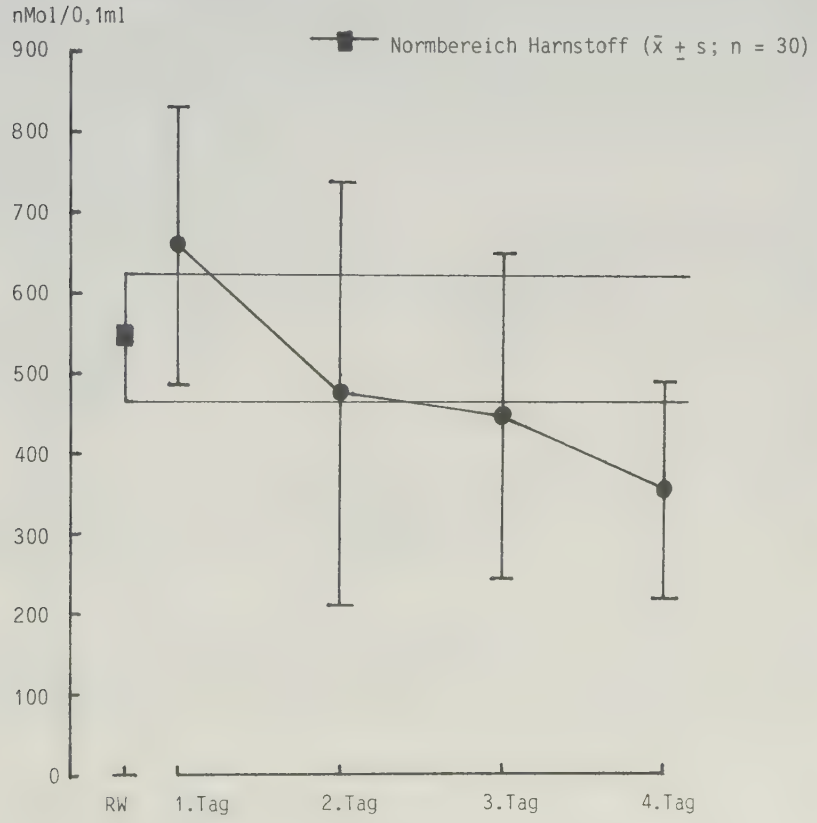


Abb. 72 Aminosäurenspektrum von Alkonolikern im Akutentzug - essentielle Aminosäuren

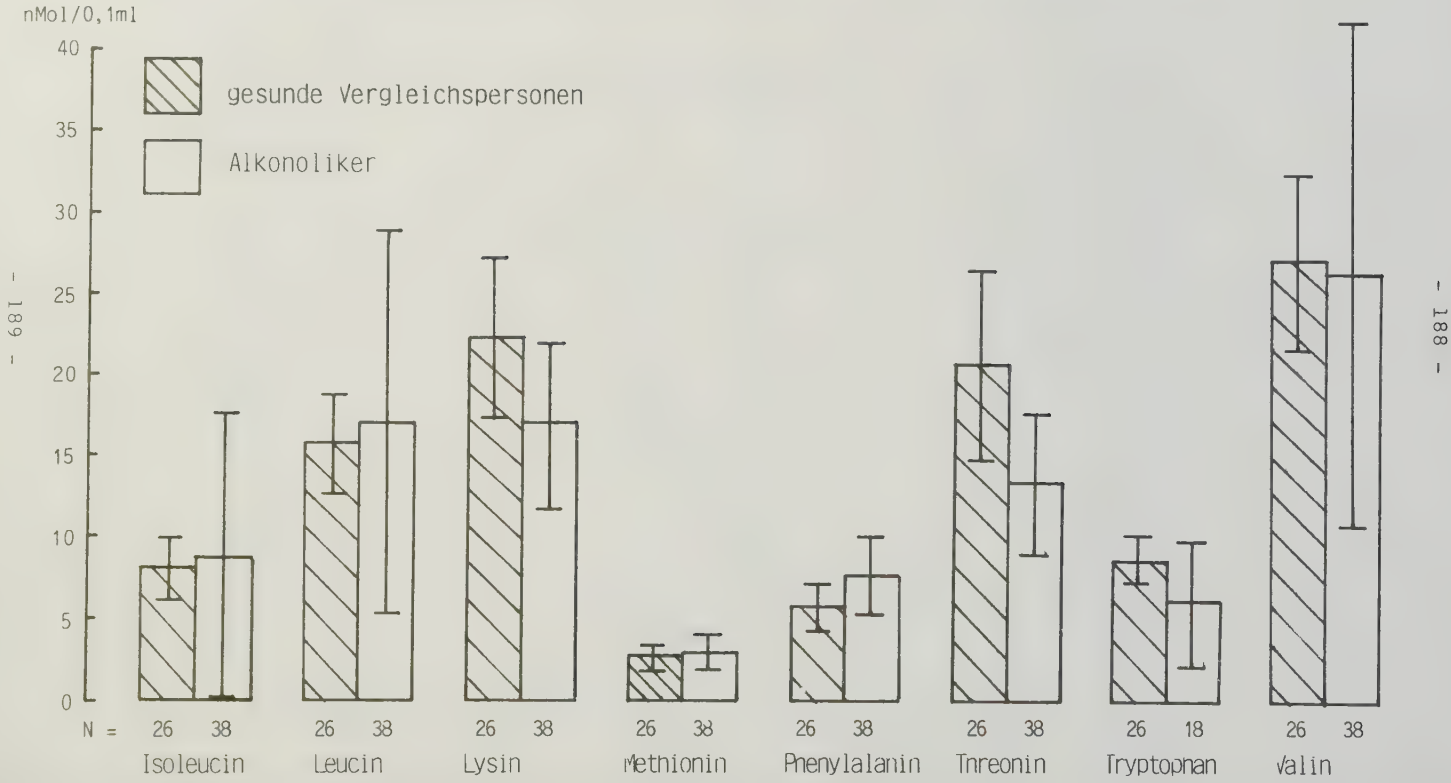


Abb. 73 Aminosäurenspektrum von Alkoholikern im Akutentzug - semiessentielle Aminosäuren

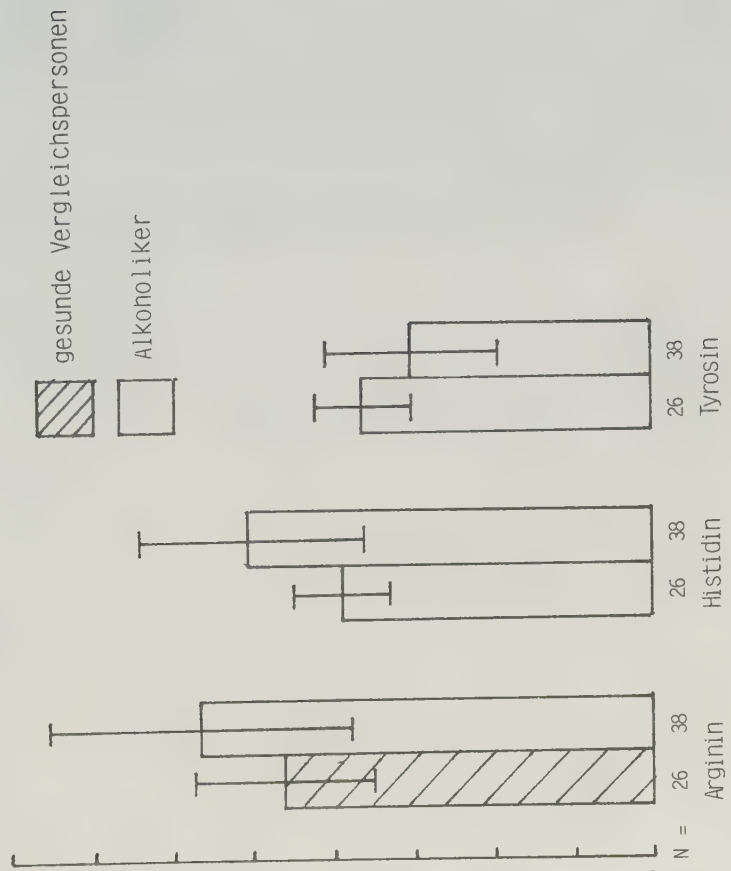


Abb. 74 Aminosäurenspektrum von Alkoholikern im Akutentzug - nicntessentielle Aminosäuren

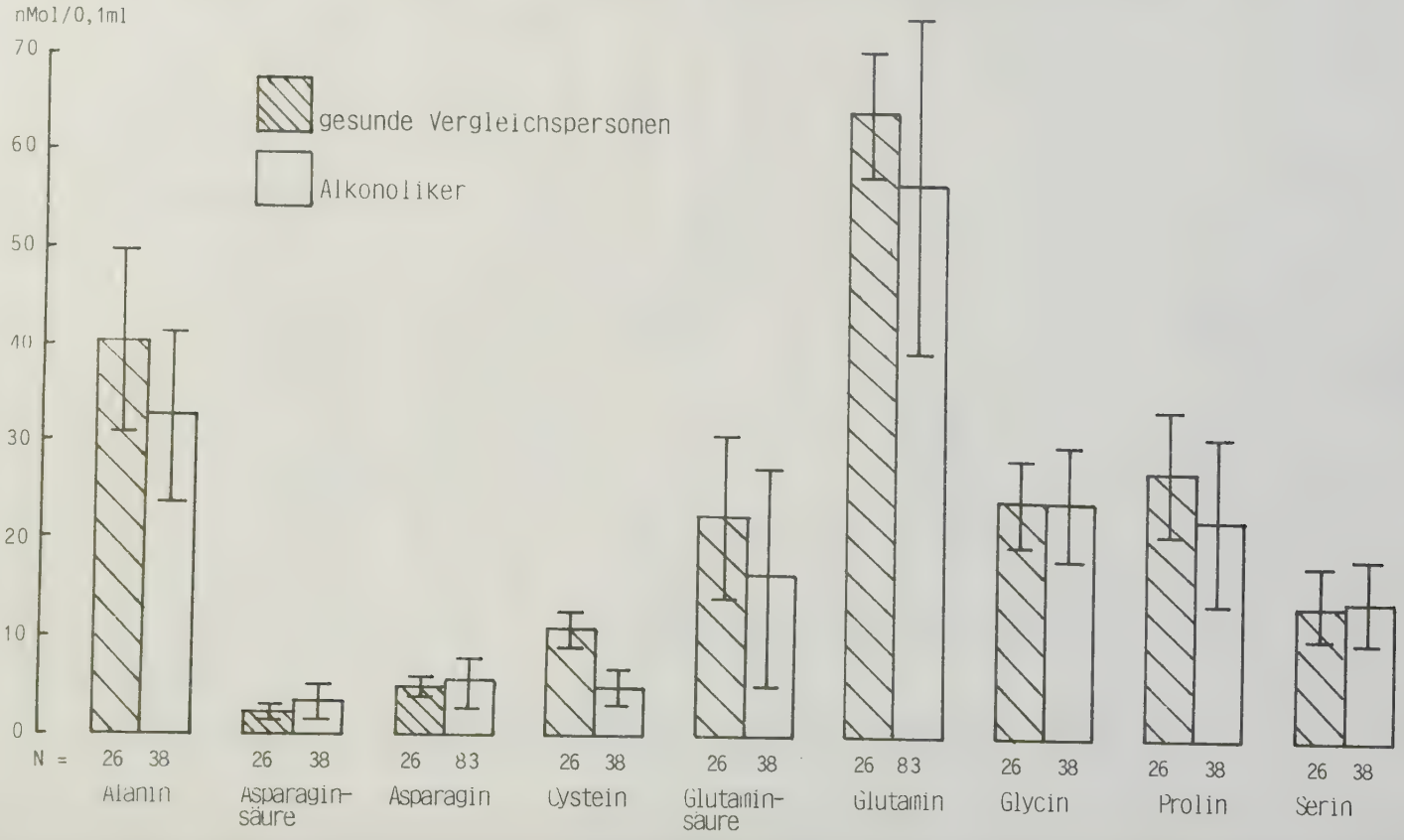


Abb. 75 Aminosäurenspektrum von Alkoholikern im Akutentzug - stickstoffhaltige Substanzen

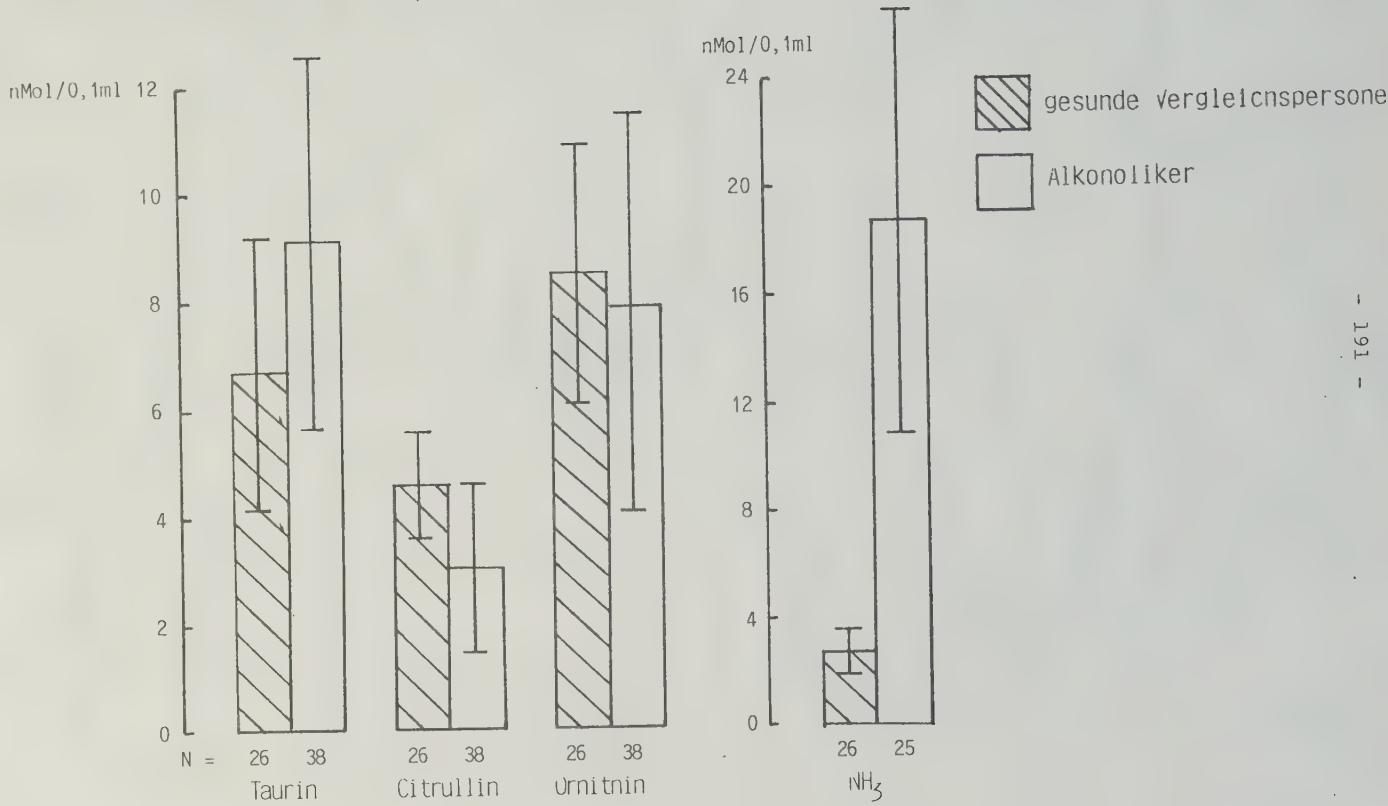


ABB. 77 Stoffwechsel der Fructose in der Leber

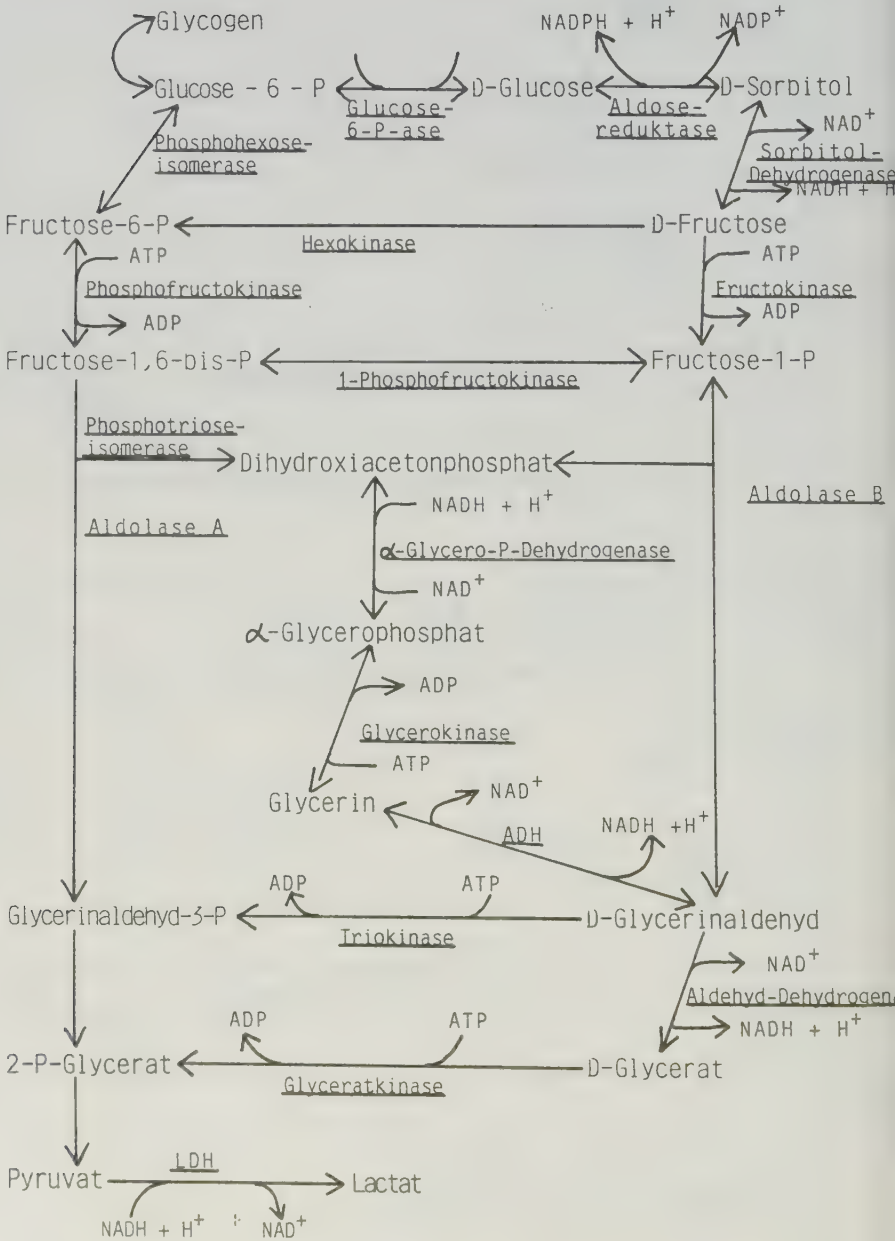
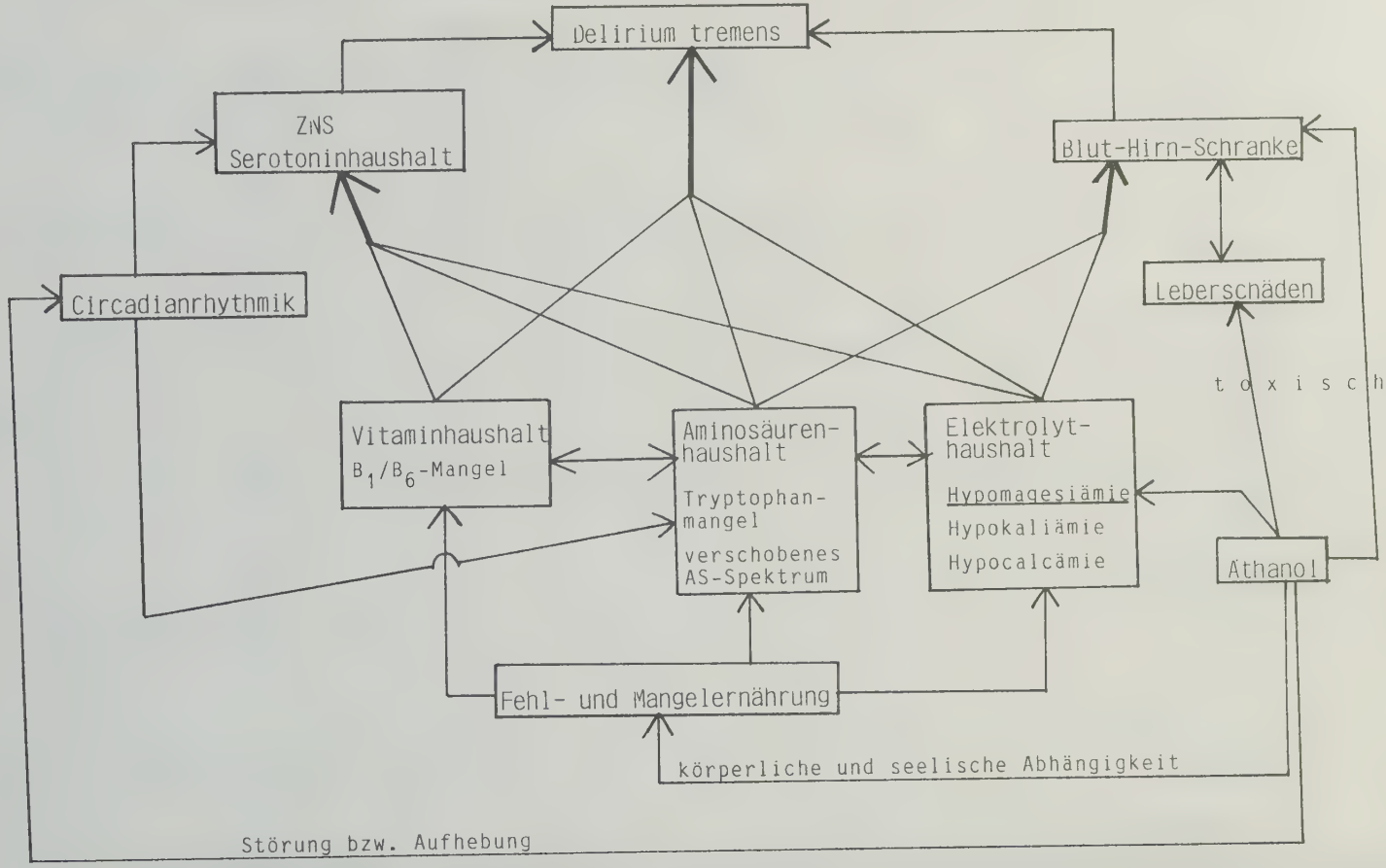


Abb. 78 Modell zur Pathophysiologie und Pathobiochemie des Delirium tremens



Tab.1 Beeinflussung der Blutalkoholkonzentration durch eine 72h-Dauerinfusion aus Äthanol (0,46g/kg/h) und Tryptophan, EAS, Nicotinamid und Fructose

Versuche		0h	3h	6h	24h	27h	30h	48h	51h	54h	72h
Äthanol (0,46g/kg/h)	x	0,0	0,278	0,384	1,801	1,715	1,925	3,481	2,626	3,610	2,997
	x_l		0,000	0,000	0,000	0,557	0,536	0,690	0,805	0,288	1,672
	x_r		0,857	0,665	2,558	2,982	2,776	6,260	5,896	4,545	6,925
	n		25	25	25	25	25	18	17	17	11
Äthanol (0,46g/kg/h) + Tryptophan (0,0323g/kg/h)	x	0,0	0,225	0,349	0,505	0,586	0,409	1,445	1,802	2,438	1,286
	x_l		0,112	0,241	0,181	0,032	0,096	0,241	0,248	0,145	0,857
	x_r		0,384	0,690	2,708	3,211	2,778	2,505	2,922	7,386	4,838
	n	26	26	26	26	26	26	21	20	20	14
Athanol (0,46g/kg/h) + EAS (0,2325g/kg/h)	x	0,0	0,348	0,238	0,960	1,375	0,889	0,990	1,137	1,852	1,549
	x_l		0,238	0,128	0,202	0,348	0,275	0,128	0,220	1,027	0,110
	x_r		0,862	0,348	1,595	2,035	2,420	4,162	3,116	3,098	3,172
	n	29	29	29	29	29	29	14	14	14	14
Athanol (0,46g/kg/h) + Nicotinamid (0,0193g/kg/h)	x	0,0	0,343	0,498	2,567	2,669	3,936	4,720	3,332	4,186	5,148
	x_l		0,204	0,220	1,397	1,240	1,975	2,275	0,466	1,217	1,736
	x_r		0,419	0,685	3,830	3,990	5,279	6,548	5,727	6,465	8,800
	n	30	30	30	30	30	30	18	18	15	15
Äthanol (0,46g/kg/h) + Fructose (0,0284g/kg/h)	x	0,0	0,127	0,255	2,173	2,370	2,616	3,212	3,830	2,985	1,590
	x_l		0,068	0,136	0,204	0,204	0,119	0,170	0,374	0,051	0,068
	x_r		0,238	0,543	3,685	3,889	4,704	6,487	9,220	6,844	6,182
	n	14	14	14	14	14	14	12	12	9	6
Äthanol (0,46g/kg/h) + Fructose (1,385g/kg/h)	x	0,0	0,423	0,158	0,194	0,406	0,618	0,247	0,671	0,353	0,318
	x_l		0,247	0,035	0,071	0,238	0,495	0,177	0,530	0,212	0,212
	x_r		0,565	0,318	0,247	0,565	1,484	0,318	0,813	0,565	0,530
	n	14	14	14	14	14	14	13	13	13	13

Anmerkung: x_l - x_r stellen die 95%-Vertrauensgrenzen für den Median dar.

Tab.2 Beeinflussung der Blutglucosekonzentration durch eine 72h-Dauerinfusion aus Äthanol (0,46g/kg/h) und Tryptophan, EAS, Nicotinamid und Fructose

Versuche		0h	3h	6h	24h	27h	30h	48h	51h	54h	72h
Äthanol (0,46g/kg/h)	$\bar{x}$	81,88	80,19	73,19	81,77	74,28	78,77	81,98	77,59	80,25	76,73
	s	8,04	4,38	13,81	12,99	18,53	8,46	9,97	9,91	9,47	18,66
	$s_{\bar{x}}$	1,61	0,88	2,76	2,60	3,71	1,69	2,35	2,40	2,30	5,63
	n	25	25	25	25	25	25	18	17	17	11
Äthanol (0,46g/kg/h) + Tryptophan (0,0323g/kg/h)	$\bar{x}$	93,79	91,65	84,84	91,79	90,85	84,51	90,72	96,38	86,50	84,39
	s	23,05	18,70	14,20	11,57	3,83	7,60	16,30	27,43	22,26	17,20
	$s_{\bar{x}}$	4,60	3,70	2,79	2,27	1,10	2,19	3,56	6,13	4,98	4,60
	n	26	26	26	26	26	26	21	20	20	14
Äthanol (0,46g/kg/h) + EAS (0,2325g/kg/h)	$\bar{x}$	85,92	87,10	85,39	86,39	83,02	78,09	78,71	91,42	86,95	84,18
	s	10,61	11,06	14,00	12,10	11,81	17,17	21,23	21,67	14,19	4,91
	$s_{\bar{x}}$	1,97	2,05	2,60	2,25	2,19	3,19	5,67	5,79	3,79	1,73
	n	29	29	29	29	29	29	14		14	8
Äthanol (0,46g/kg/h) + Nicotinamid (0,0193g/kg/h)	$\bar{x}$	80,27	72,17	70,74	72,72	69,69	74,58	74,70	77,82	87,43	77,87
	s	7,21	10,37	10,06	13,88	10,34	13,80	21,00	28,18	38,35	45,07
	$s_{\bar{x}}$	1,14	1,89	1,86	2,53	1,88	2,52	4,95	7,27	9,90	12,50
	n	30	30	30	30	30	30	18	15	15	13
Äthanol (0,46g/kg/h) + Fructose (0,0284g/kg/h)	$\bar{x}$	86,68	86,13	80,88	84,29	87,23	82,08	96,72	90,94	92,51	75,07
	s	7,60	9,34	5,62	11,59	14,61	9,74	24,55	29,03	20,24	12,78
	$s_{\bar{x}}$	2,03	2,50	1,50	3,10	3,91	2,60	7,09	8,38	6,75	4,26
	n	14	14	14	14	14	14	12	12	9	6
Äthanol (0,46g/kg/h) + Fructose (1,385g/kg/h)	$\bar{x}$	93,61	114,07	113,39	182,61	155,19	105,75	99,12	112,09	106,40	122,95
	s	7,61	10,66	16,90	85,66	101,24	78,86	20,40	26,77	19,25	33,73
	$s_{\bar{x}}$	2,03	2,85	4,52	22,89	27,05	21,08	5,66	7,42	5,34	9,35
	n	14	14	14	14	14	14	13	13	13	13

Tab.3 Beeinflussung der Lactatkonzentration durch eine 72h-Dauerinfusion aus Äthanol (0,46g/kg/h) und Tryptophan, EAS, Nicotinamid und Fructose.

Versuche		0h	3h	6h	24h	27h	30h	48h	51h	54h	72h
Äthanol (0,46g/kg/h)	$\bar{x}$	12,59	13,61	15,41	16,77	15,91	15,58	20,80	19,94	27,18	30,72
	s	1,83	1,94	2,34	4,84	2,88	5,91	8,34	5,17	6,55	10,07
	$s_{\bar{x}}$	0,37	0,39	0,47	0,97	0,58	1,18	1,97	1,25	1,59	3,04
	n	25	25	25	25	25	25	18	17	17	11
Äthanol (0,46g/kg/h) + Tryptophan (0,0323g/kg/h)	$\bar{x}$	14,33	18,33	15,84	17,96	18,72	21,39	18,90	19,54	25,71	18,29
	s	2,96	4,97	2,39	3,76	3,77	5,22	3,82	6,88	8,64	3,04
	$s_{\bar{x}}$	0,58	0,98	0,47	0,74	1,09	1,51	0,83	1,54	1,93	0,81
	n	26	26	26	26	26	26	21	20	20	14
Äthanol (0,46g/kg/h) + EAS (0,2325g/kg/h)	$\bar{x}$	14,86	17,48	17,81	24,24	24,40	27,84	29,29	30,18	38,16	32,67
	s	3,59	6,82	3,79	8,02	8,41	11,66	13,33	12,75	20,04	14,49
	$s_{\bar{x}}$	0,67	1,27	0,70	1,49	1,56	2,17	3,56	3,41	5,35	5,12
	n	29	29	29	29	29	29	14	14	14	8
Äthanol (0,46g/kg/h) + Nicotinamid (0,0193g/kg/h)	$\bar{x}$	15,62	13,87	14,38	16,91	14,50	16,15	25,69	19,62	19,70	37,38
	s	4,64	2,24	2,04	3,14	3,08	3,89	13,02	8,38	7,15	7,95
	$s_{\bar{x}}$	0,85	0,41	0,37	0,57	0,56	0,71	3,07	2,16	1,85	7,95
	n	30	30	30	30	30	30	18	15	15	13
Äthanol (0,46g/kg/h) + Fructose (0,0284g/kg/h)	$\bar{x}$	18,61	14,56	14,55	17,18	17,47	17,56	24,72	18,12	25,49	26,30
	s	8,34	1,97	2,05	3,89	3,69	3,33	6,14	2,88	17,70	10,56
	$s_{\bar{x}}$	2,23	0,53	0,55	1,04	0,99	0,89	1,77	0,92	6,26	4,31
	n	14	14	14	14	14	14	12	12	9	6
Äthanol (0,46g/kg/h) + Fructose (1,385g/kg/h)	$\bar{x}$	12,81	22,84	25,26	27,80	33,51	29,18	29,85	28,65	36,02	34,65
	s	2,37	6,81	4,11	6,39	16,94	9,48	4,62	5,52	19,18	19,09
	$s_{\bar{x}}$	0,63	1,82	1,10	1,71	4,53	2,53	1,28	1,53	5,32	5,29
	n	14	14	14	14	14	14	13	13	13	13

Tab. 4 Beeinflussung der Fructosekonzentration durch Infusion von Äthanol (0,46g/kg/h) und Fructose in verscheidener Dosierung über 72 Stunden.

Versuche		0h	3h	6h	24h	27h	30h	48h	51h	54h	72h
Äthanol (0,46g/kg/h) + Fructose (1,385g/kg/h)	$\bar{x}$	0,0	43,87	45,43	60,21	56,20	82,73	39,54	45,03	36,49	40,06
	s		9,83	11,82	20,97	30,94	38,71	19,63	23,89	16,85	20,87
	$s_{\bar{x}}$		2,63	3,16	5,60	8,27	10,35	5,44	6,63	4,67	5,79
	n	14	14	14	14	14	14	13	13	13	13
Äthanol (0,46g/kg/h) + Fructose (0,0284g/kg/h)	$\bar{x}$	0,0	8,92	6,99	4,87	4,23	5,06	0,97	0,97	3,86	3,00
	s		4,33	2,56	1,83	3,13	1,85	0,97	0,97	1,11	1,33
	$s_{\bar{x}}$		1,16	0,68	0,49	0,84	0,50	0,28	0,28	0,37	0,54
	n	14	14	14	14	14	14	12	12	9	6

Tab. 5 Beeinflussung der Abfallgeschwindigkeit der Blutalkoholkonzentration mit Tryptophan EAS, Ringerlösung und im Durstversuch

Versuch		48h	50h	52h	54h	56h	72h
Tryptophan (0,037g/kg/h)	x	5,573	4,259	2,578	1,757	0,463	ø
	x_l	0,529	0,189	0,170	0,623	0,204	
	x_r	7,139	5,534	3,777	5,250	3,608	
	n	13	12	12	12	12	11
EAS (0,255g/kg/h)	x	2,375	1,887	1,287	0,455	0,233	ø
	x_l	0,266	0,044	0,111	0,044	0,044	
	x_r	5,639	4,174	3,397	3,419	2,642	
	n	7	6	6	6	6	6
Ringerlösung (3,7ml/kg/h)	x	2,069	1,459	0,991	0,465	0,278	ø
	x_l	1,274	0,424	0,260	0,264	0,406	
	x_r	3,685	3,117	2,656	1,156	0,406	
	n	20	19	19	19	19	19
Durstversuch	x	1,416	1,230	0,832	0,584	0,102	ø
	x_l	0,177	0,212	0,053	0,035	0,071	
	x_r	2,283	2,115	1,637	1,213	0,929	
	n	12	12	12	12	12	12

Tab. 6 Beeinflussung der Blutglucosekonzentration nach Absetzen einer 48stündigen Äthanol-Infusion (0,46g/kg/h) und anschließender Infusion von Tryptophan, EAS, Ringerlösung und Durstversuch

Versuche		48h	50h	52h	54h	56h	72h
Tryptophan (0,0369g/kg/h)	$\bar{x}$	96,07	95,88	95,88	99,98	83,78	93,34
	s	38,40	50,49	50,49	47,45	9,25	59,29
	$s_{\bar{x}}$	10,65	14,58	14,58	13,69	2,67	17,87
	n	13	12	12	12	12	11
EAS (0,255g/kg/h)	$\bar{x}$	81,39	89,99	93,79	104,89	124,02	91,96
	s	3,53	11,95	17,25	25,26	39,58	12,77
	$s_{\bar{x}}$	1,33	4,88	7,04	10,31	16,16	5,21
	n	7	6	6	6	6	6
Ringerlösung (3,7ml/kg/h)	$\bar{x}$	73,67	76,25	73,47	82,56	70,67	76,34
	s	15,48	18,26	13,80	14,62	25,23	14,44
	$s_{\bar{x}}$	3,38	4,19	3,17	3,35	5,79	3,31
	n	20	19	19	19	19	19
Durstversuch	$\bar{x}$	71,22	79,42	84,34	76,24	85,16	80,96
	s	18,48	11,61	14,22	15,51	16,25	17,80
	$s_{\bar{x}}$	5,34	3,35	4,10	4,48	4,69	5,14
	n	12	12	12	12	12	12

Tab. 7 Beeinflussung der Blutlactatkonzentration nach Absetzen einer 48-stündigen Äthanol-Infusion (0,46g/kg) und anschließender Infusion von Tryptophan, EAS, Ringerlösung und Durstversuch

Versuche		48h	50h	52h	54h	56h	72h
Tryptophan (0,0369g/kg/h)	$\bar{x}$	23,15	21,74	20,23	34,59	22,66	26,06
	s	7,60	9,22	4,06	12,37	6,06	7,92
	$s_{\bar{x}}$	2,11	2,66	1,17	3,57	1,75	2,39
	n	13	12	12	12	12	11
EAS (0,255g/kg/h)	$\bar{x}$	17,61	15,20	7,26	27,16	28,34	27,08
	s	6,31	3,15	2,34	9,31	11,73	6,77
	$s_{\bar{x}}$	2,39	1,29	0,96	3,80	4,79	2,76
	n	7	6	6	6	6	6
Ringerlösung (3,7ml/kg/h)	$\bar{x}$	17,00	16,70	16,60	9,89	15,92	21,81
	s	3,55	3,16	3,13	5,04	3,59	5,90
	$s_{\bar{x}}$	0,78	0,73	0,72	1,16	0,82	1,35
	n	20	19	19	19	19	19
Durstversuch	$\bar{x}$	15,89	18,59	21,97	24,48	23,20	25,83
	s	4,16	3,95	4,93	5,83	5,21	4,52
	$s_{\bar{x}}$	1,20	1,14	1,42	1,68	1,50	1,31
	n	12	12	12	12	12	12

Tab. 8 Veränderungen der Stoffwechselparameter der Versuche der 1. und 2. Versuchsgruppe

Versuch Parameter		RW	III/72	IV/72	V/72	NA/72	F/72	F37,5/72	I/72	II/72	EAS/72
Gesamteiweiß im Serum g/100ml	$\bar{x}$	6,60	5,79	6,03	6,26	5,42	5,50	5,37	6,07	5,87	6,04
	s	0,38	0,51	1,38	0,71	0,46	0,36	0,31	0,56	0,52	0,53
	$s_{\bar{x}}$	0,098	0,13	0,36	0,25	0,16	0,15	0,086	0,14	0,125	0,22
	n	15	15	15	8	8	6	13	17	17	6
Gesamteiweiß in der Leber g/100g Leber	$\bar{x}$	23,87	15,52	18,33	57,81	16,37	17,65	11,07	15,21	14,02	14,12
	s	5,65	2,32	0,83	35,81	1,30	1,36	1,07	1,83	3,13	1,54
	$s_{\bar{x}}$	2,31	0,70	0,21	1,27	0,46	0,52	0,30	0,61	0,99	1,03
	n	15	15	15	8	8	6	13	17	17	6
Harnstoff im Serum mg/100ml	$\bar{x}$	40,40	41,55	41,91	63,56	55,24	48,70	32,02	39,67	51,40	369,86
	s	9,80	12,77	13,84	23,12	34,76	11,46	6,14	7,91	14,76	148,25
	$s_{\bar{x}}$	2,50	3,41	3,57	8,17	12,29	4,68	1,70	1,92	18,43	60,25
	n	15	15	15	8	8	6	13	17	17	6
Triglyceride in der Leber g/100g Leber	$\bar{x}$	1,128	4,211	4,369	4,704	3,134	3,753	9,725	0,849	0,180	0,552
	s	0,730	2,325	2,952	3,254	1,692	2,986	4,757	0,6013	0,1596	0,0054
	$s_{\bar{x}}$	0,189	0,581	0,762	1,151	0,598	1,219	1,373	0,1379	0,0443	0,0022
	n	15	15	15	8	8	6	13	17	17	6
Cholesterin in der Leber g/100g Leber	$\bar{x}$	0,2696	0,2833	0,3048	0,2965	0,2952	0,2936	0,8688	0,2788	0,2929	0,2545
	s	0,0211	0,0367	0,0321	0,0391	0,0396	0,0232	0,5402	0,0310	0,0553	0,0192
	$s_{\bar{x}}$	0,0054	0,0095	0,0083	0,0138	0,0139	0,0095	0,1559	0,0071	0,0134	0,0078
	n	15	15	15	8	8	6	13	17	17	6

1. Versuchsgruppe

2. Versuchsgruppe

Tab. 9a Veranderungen der Aminosäurenkonzentrationen in den Versuchen der 1. und 2. Versuchsgruppe

Versuch Parameter		RW	III/72	IV/72	V/72	NA/72	F/72	F37,5/72	I/72	II/72	EAS/72
GLYCIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	40,870	32,588	32,650	31,116	28,215	44,155	31,830	39,560	37,914	32,728
	s	6,280	8,493	8,863	7,164	8,848	18,880	4,311	7,599	12,155	6,405
	$s_{\bar{x}}$	1,980	3,210	2,288	2,708	2,288	7,708	1,196	2,194	3,664	2,615
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
ALANIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	72,942	52,117	51,735	75,030	40,295	47,190	73,538	66,488	67,597	85,276
	s	12,800	28,201	16,552	13,325	19,585	2,064	7,898	10,819	9,339	18,988
	$s_{\bar{x}}$	4,048	2,628	4,273	5,036	7,403	0,843	2,191	3,123	2,816	7,752
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
VALIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	26,976	34,997	29,162	63,478	36,450	31,660	20,232	26,710	29,969	71,885
	s	2,853	7,231	3,449	15,635	12,537	5,477	3,038	3,589	2,965	14,358
	$s_{\bar{x}}$	0,720	1,892	0,890	5,909	4,739	2,236	0,842	1,036	0,894	5,862
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
LEUCIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	24,943	29,366	26,530	46,976	29,882	29,882	17,817	24,380	25,329	50,476
	s	2,279	5,006	3,000	8,958	8,380	2,546	2,682	3,380	3,536	10,347
	$s_{\bar{x}}$	0,720	1,892	0,776	3,250	3,167	1,039	0,744	0,976	1,066	4,224
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
ISOLEUCIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	15,264	16,481	16,305	23,021	16,429	17,858	11,196	14,778	16,017	21,549
	s	1,711	3,907	1,926	8,583	3,132	2,027	1,555	2,018	1,192	9,853
	$s_{\bar{x}}$	0,541	1,477	0,497	3,244	1,184	0,828	0,431	0,583	0,359	4,023
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6

1. Versuchsgruppe

2. Versuchsgruppe

Tab. 9b Veränderungen der Aminosäurenkonzentrationen in den Versuchen der 1. und 2. Versuchsgruppe

Versuch / Parameter		RW	III/72	IV/72	V/72	NA/72	F/72	F37,5/72	I/72	II/72	EAS/72
SERIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	28,043	20,772	22,744	26,786	14,683	18,506	24,185	24,056	23,680	19,222
	s	3,943	5,588	7,007	4,028	2,129	3,869	2,764	4,528	5,923	4,457
	$s_{\bar{x}}$	1,246	2,112	1,809	1,522	0,805	1,579	0,766	1,307	1,786	1,819
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
PHOSPHO-SERIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	3,056	1,399	2,500	3,349	1,284	1,967	1,739	2,204	2,831	13,254
	s	0,700	0,427	1,320	1,433	0,547	0,438	0,476	0,461	1,118	5,803
	$s_{\bar{x}}$	0,220	0,161	0,341	0,542	0,207	0,219	0,132	0,133	0,337	2,369
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
THREONIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	27,788	17,773	20,236	142,010	13,156	18,216	28,580	19,735	22,629	144,982
	s	3,790	5,190	6,933	81,890	3,528	3,178	2,946	6,870	4,888	101,140
	$s_{\bar{x}}$	1,199	1,962	1,790	30,985	1,333	1,297	0,817	1,983	1,474	41,290
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
alpha-AMINOBUTYRAT nMol/0,1ml	$\bar{x}$	2,452	4,224	4,447	7,028	3,528	nicht meßbar	3,154	1,972	1,256	6,204
	s	1,075	1,711	1,821	3,144	2,103		1,914	0,858	0,941	3,291
	$s_{\bar{x}}$	0,340	0,647	0,470	1,188	0,781		0,781	0,248	0,284	1,344
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
ASPARAGIN-SAURE nMol/0,1ml	$\bar{x}$	4,948	3,478	4,970	5,726	2,347	5,482	4,458	4,405	5,438	5,455
	s	1,803	2,212	3,417	1,933	1,236	1,920	1,381	1,435	1,617	0,829
	$s_{\bar{x}}$	0,570	0,836	0,882	0,730	0,467	0,784	0,383	0,414	0,488	0,338
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6

1. Versuchsgruppe

2. Versuchsgruppe

Tab. 9c Veränderungen der Aminosäurenkonzentrationen in den Versuchen der 1. und 2. Versuchsgruppe

Versuch Parameter		RW	III/72	IV/72	V/72	NA/72	F/72	F37,5/72	I/72	II/72	EAS/72
ASPARAGIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	9,474	8,239	5,958	11,923	5,169	6,548	7,770	6,132	8,685	13,094
	s	1,737	2,603	3,987	4,354	1,012	0,937	0,926	1,913	1,577	4,350
	$s_{\bar{x}}$	0,549	0,984	1,029	1,646	0,383	0,383	0,256	0,552	0,476	1,776
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
GLUTAMINSAURE nMol/0,1ml	$\bar{x}$	17,936	15,220	22,043	20,753	10,168	17,935	17,075	16,395	19,805	15,163
	s	8,400	6,035	13,035	6,418	5,028	5,183	4,880	7,721	6,594	4,177
	$s_{\bar{x}}$	2,657	2,281	3,366	2,425	1,900	2,115	1,353	2,229	1,988	1,706
	n	10	7	15	7	7	6	12	12	11	6
GLUTAMIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	90,249	74,243	74,766	75,683	71,400	73,383	71,212	77,550	87,263	67,531
	s	21,088	8,384	11,366	13,757	16,983	11,920	8,568	11,490	15,490	16,064
	$s_{\bar{x}}$	6,669	3,169	2,935	5,199	6,419	4,866	2,377	3,317	4,671	6,558
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
METHIONIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	9,615	8,119	7,888	238,939	4,966	6,639	8,375	14,778	7,613	174,937
	s	1,818	2,085	2,803	59,833	0,795	0,446	0,794	2,018	1,467	61,400
	$s_{\bar{x}}$	0,575	0,788	0,724	22,614	0,300	0,182	0,220	0,583	0,442	25,066
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
CYSTEIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	2,643	2,658	3,473	6,156	1,954	2,550	2,362	2,726	2,567	24,889
	s	0,890	1,801	1,016	1,789	1,399	0,857	0,981	0,689	1,042	21,158
	$s_{\bar{x}}$	0,281	0,681	0,262	0,676	0,529	0,349	0,426	0,202	0,314	8,638
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6

1. Versuchsgruppe

2. Versuchsgruppe

Tab. 9d Veränderungen der Aminosäurenkonzentrationen in den Versuchen der 1. und 2. Versuchsgruppe

Versuch / Parameter		RW	III/72	IV/72	V/72	NA/72	F/72	F37,5/72	I/72	II/72	EAS/72
TAURIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	50,106	65,581	59,346	91,082	43,939	52,626	49,013	52,942	51,505	238,555
	s	13,130	14,363	17,116	33,150	4,733	32,980	15,371	13,230	11,990	67,909
	$s_{\bar{x}}$	4,150	5,429	4,419	12,530	1,788	13,464	4,263	3,819	3,615	27,720
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
PHENYLALANIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	10,951	11,364	11,464	18,961	9,869	11,697	11,487	10,533	11,790	15,435
	s	1,027	3,953	3,165	2,277	3,711	0,330	1,433	1,537	1,292	6,745
	$s_{\bar{x}}$	0,325	1,494	0,871	0,860	1,402	0,135	0,397	0,444	0,390	2,754
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
TYROSIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	8,576	8,328	10,684	12,845	9,854	9,893	10,442	10,491	9,984	10,685
	s	1,335	1,817	2,956	1,409	8,204	2,077	1,196	2,392	1,503	6,745
	$s_{\bar{x}}$	0,422	0,687	0,763	0,533	3,115	0,848	0,332	0,690	0,453	2,754
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
TRYPTOPHAN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	9,873	6,014	18,546	9,217	6,500	8,626	7,108	9,488	14,210	6,198
	s	1,575	4,455	15,880	1,571	2,459	0,947	1,712	2,704	6,758	3,998
	$s_{\bar{x}}$	0,498	1,684	4,100	1,077	0,930	0,386	0,475	0,780	2,038	1,632
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
HISTIDIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	7,251	9,214	8,437	15,739	8,859	8,129	9,390	8,796	7,331	16,088
	s	0,944	1,571	1,190	2,689	1,127	0,389	1,355	1,281	1,151	2,776
	$s_{\bar{x}}$	0,300	0,594	0,307	1,016	0,426	0,159	0,376	0,370	0,347	1,133
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6

1. Versuchsgruppe

2. Versuchsgruppe

Tab. 9e Veränderungen der Aminosäurenkonzentrationen in den Versuchen der 1. und 2. Versuchsgruppe

Versuch / Parameter		RW	III/72	IV/72	V/72	NA/72	F/72	F37,5/72	I/72	II/72	EAS/72
PROLIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	14,081	12,860	8,653	22,393	10,459	8,307	15,347	14,330	10,502	16,216
	s	6,280	5,956	3,127	5,921	3,193	1,970	1,947	4,642	2,177	4,327
	$s_{\bar{x}}$	1,980	2,251	0,807	2,238	1,206	0,804	0,538	1,340	0,657	1,766
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
ARGININ nMol/0,1ml	$\bar{x}$	24,563	21,397	21,571	22,336	15,749	20,720	22,175	23,070	24,157	19,826
	s	2,990	6,176	4,003	7,636	2,364	1,805	4,533	4,111	3,431	8,982
	$s_{\bar{x}}$	0,946	2,334	1,034	2,886	0,894	0,737	1,257	1,187	1,034	3,667
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
LYSIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	42,193	35,146	39,634	32,555	29,820	31,725	48,965	42,247	40,659	55,977
	s	5,244	9,833	10,140	24,173	12,159	3,314	5,550	7,864	6,500	7,480
	$s_{\bar{x}}$	1,658	3,717	2,619	9,136	4,596	1,353	1,539	2,270	1,960	3,054
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
NH_3 nMol/0,1ml	$\bar{x}$	13,345	21,670	24,121	29,630	22,526	34,480	30,295	28,226	27,161	14,992
	s	3,910	7,445	8,990	13,100	7,900	16,427	12,148	8,915	6,316	7,174
	$s_{\bar{x}}$	1,236	2,814	2,320	4,952	2,986	6,706	3,369	2,574	1,904	2,929
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
ORNITHIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	4,839	4,842	6,233	9,007	4,128	6,210	6,135	5,636	6,120	10,417
	s	1,303	0,696	2,368	5,088	1,611	2,805	1,885	1,224	2,503	4,678
	$s_{\bar{x}}$	0,412	0,366	0,612	1,923	0,609	1,145	0,522	0,353	0,755	1,910
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6
CITRULLIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	4,089	2,628	2,340	2,986	2,061	2,416	1,826	2,266	2,223	5,269
	s	1,127	1,228	0,709	0,992	0,734	0,735	0,331	0,798	0,902	4,373
	$s_{\bar{x}}$	0,356	0,464	0,183	0,375	0,277	0,299	0,092	0,330	0,270	1,785
	n	10	7	15	7	7	6	13	12	11	6

1. Versuchsgruppe

2. Versuchsgruppe

Tab.10 Veränderungen der Stoffwechselparameter unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung

Zeit Parameter		0h	3h	6h	24h	48h	72h
Gesamteiweiß im Serum g/100ml	$\bar{x}$	6,600	6,600	6,590	6,680	6,020	5,790
	s	0,380	0,330	0,880	0,440	0,280	0,510
	$s_{\bar{x}}$	0,098	0,095	0,290	0,118	0,070	0,130
	n	15	12	9	14	15	15
Gesamteiweiß in der Leber g/100g Leber	$\bar{x}$	24,070	20,040	17,710	22,380	20,770	15,650
	s	5,690	1,320	2,070	6,810	2,420	2,340
	$s_{\bar{x}}$	0,230	0,380	0,690	0,180	0,810	0,700
	n	15	12	9	14	15	15
Harnstoff im Serum mg/100ml	$\bar{x}$	40,400	32,070	39,340	38,340	42,800	41,550
	s	9,800	5,370	12,750	12,750	14,460	12,770
	$s_{\bar{x}}$	2,500	1,550	4,250	1,260	3,780	3,410
	n	15	12	9	14	15	15
Freie Fettsäuren mMol/l	$\bar{x}$	0,4125	0,6726	0,2525	0,5945	0,4656	0,3887
	s	0,1184	0,2354	0,0998	0,1082	0,0773	0,1029
	$s_{\bar{x}}$	0,0305	0,0679	0,0333	0,0289	0,0200	0,0266
	n	15	12	9	14	15	15
Triglyceride in der Leber g/100g Leber	$\bar{x}$	1,128	1,700	2,829	3,298	4,024	4,211
	s	0,730	0,636	1,330	0,804	4,018	2,325
	$s_{\bar{x}}$	0,189	0,184	0,444	0,215	1,034	0,581
	n	15	12	9	14	15	15
Cholesterin in der Leber g/100g Leber	$\bar{x}$	0,2696	0,2539	0,2819	0,2855	0,3124	0,2833
	s	0,0211	0,0343	0,0369	0,0184	0,0242	0,0367
	$s_{\bar{x}}$	0,0054	0,0099	0,0123	0,0049	0,0063	0,0095
	n	15	12	9	14	15	15

Tab. 11a Veränderungen der Serumaminosäuren unter einer 72-Stunden-Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung

Zeit / Parameter		0h	3h	6h	24h	48h	72h
GLYCIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	40,870	34,368	32,125	31,321	39,079	32,588
	s	6,280	5,605	6,496	5,701	18,236	8,493
	$s_{\bar{x}}$	1,980	1,618	2,300	2,155	5,498	3,210
	n	10	12	8	7	11	7
ALANIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	72,942	57,849	62,155	50,121	59,145	52,117
	s	12,800	8,492	9,813	13,757	24,286	28,201
	$s_{\bar{x}}$	4,048	2,451	3,469	5,200	7,322	10,659
	n	10	12	8	7	11	7
VALIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	26,976	24,413	26,921	27,834	31,052	34,977
	s	2,853	1,846	4,502	2,839	5,962	7,231
	$s_{\bar{x}}$	0,902	0,533	1,592	1,073	1,798	2,733
	n	10	12	8	7	11	7
LEUCIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	24,943	20,079	22,677	25,668	28,205	29,366
	s	2,279	6,563	3,426	3,514	5,506	5,006
	$s_{\bar{x}}$	0,720	1,895	1,211	1,714	1,660	1,892
	n	10	12	8	7	11	7
ISOLEUCIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	15,264	13,168	13,590	15,848	16,878	16,481
	s	1,711	1,114	1,151	2,079	3,498	3,907
	$s_{\bar{x}}$	0,541	0,322	0,407	0,786	1,055	1,477
	n	10	12	8	7	11	7

Tab. 11b Veränderungen der Serumaminosäuren unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung

Versuche Parameter		0h	3h	6h	24h	48h	72h
SERIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	28,043	21,211	20,530	22,464	23,664	20,772
	s	3,943	2,245	2,465	4,330	3,244	5,588
	$s_{\bar{x}}$	1,199	0,648	0,872	1,636	0,978	2,112
	n	10	12	8	7	11	7
THREONIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	27,788	20,582	19,354	20,254	18,384	17,773
	s	3,790	2,393	2,122	4,745	4,794	5,190
	$s_{\bar{x}}$	1,199	0,691	0,750	1,794	1,432	1,962
	n	10	12	8	7	11	7
PHOSPHOSERIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	3,056	2,229	1,032	1,400	2,079	1,399
	s	0,700	1,326	1,157	0,500	0,900	0,427
	$s_{\bar{x}}$	0,220	0,383	0,409	0,200	0,271	0,161
	n	10	12	8	7	11	7
alpha-AMINOBUTYRAT nMol/0,1ml	$\bar{x}$	2,452	6,901	4,666	7,190	3,693	4,223
	s	1,075	2,588	3,024	3,976	2,617	1,711
	$s_{\bar{x}}$	0,340	0,747	1,069	1,503	0,789	0,647
	n	10	12	8	7	11	7
ASPARAGIN-SÄURE nMol/0,1ml	$\bar{x}$	4,984	2,700	2,061	5,467	5,161	3,478
	s	1,803	1,427	0,896	1,592	2,541	2,212
	$s_{\bar{x}}$	0,570	0,412	0,317	0,602	0,766	0,836
	n	10	12	8	7	11	7

Tab. 11c Veränderungen der Serumaminosäuren unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung

Zeit / Parameter		0h	3h	6h	24h	48h	72h
ASPARAGIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	9,474	6,771	6,667	0,291	2,050	8,239
	s	1,737	2,613	0,905	0,011	0,766	2,603
	$s_{\bar{x}}$	0,549	0,754	0,320	0,006	0,290	0,984
	n	10	12	8	7	11	7
GLUTAMINSÄURE nMol/0,1ml	$\bar{x}$	17,936	10,917	8,752	17,684	18,650	15,220
	s	8,400	2,537	2,157	7,009	6,652	6,035
	$s_{\bar{x}}$	2,657	0,732	0,762	2,649	2,006	2,281
	n	10	12	8	7	11	7
GLUTAMIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	90,249	100,828	99,104	91,616	76,841	74,243
	s	21,088	8,130	18,536	11,119	17,103	8,384
	$s_{\bar{x}}$	6,669	2,347	6,554	4,203	5,157	3,169
	n	10	12	8	7	11	7
METHIONIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	9,615	8,138	7,688	7,925	7,128	8,119
	s	1,818	2,078	0,472	1,253	1,100	2,085
	$s_{\bar{x}}$	0,575	2,078	0,167	0,474	0,332	0,788
	n	10	12	8	7	11	7
CYSTEIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	2,643	2,704	3,280	1,862	2,181	2,658
	s	0,890	1,109	1,297	1,107	1,181	1,801
	$s_{\bar{x}}$	0,281	0,320	0,458	0,418	0,356	0,681
	n	10	12	8	7	11	7

Tab.11d Veränderungen der Serumaminosäuren unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung

Zeit Parameter		0h	3h	6h	24h	48h	72h
TAURIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	50,106	35,578	34,910	52,761	71,576	65,581
	s	13,130	12,468	9,592	11,638	26,778	14,363
	$s_{\bar{x}}$	4,150	3,599	3,391	4,399	8,074	5,429
	n	10	12	8	7	11	7
PHENYLALANIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	10,951	10,546	10,878	9,367	10,367	11,364
	s	1,027	1,253	1,787	4,368	2,294	3,953
	$s_{\bar{x}}$	0,325	0,362	0,632	1,753	0,692	1,494
	n	10	12	8	7	11	7
TYROSIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	8,576	8,563	7,698	9,102	9,211	8,328
	s	1,335	0,889	0,755	1,651	2,671	1,817
	$s_{\bar{x}}$	0,422	0,257	0,267	0,624	0,805	0,687
	n	10	12	8	7	11	7
TRYPTOPHAN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	9,837	11,434	8,227	6,689	6,469	6,014
	s	1,575	1,582	3,338	1,516	1,736	4,455
	$s_{\bar{x}}$	0,498	0,457	1,180	0,573	0,523	1,684
	n	10	12	8	7	11	7
HISTIDIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	7,251	8,804	8,926	8,550	7,604	9,214
	s	0,944	1,564	0,950	0,746	1,929	1,571
	$s_{\bar{x}}$	0,300	0,452	0,336	0,282	0,582	0,594
	n	10	12	8	7	11	7

Tab. 11e Veränderungen der Serumaminosäuren unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung

Zeit Parameter		0h	3h	6h	24h	48h	72h
PROLIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	14,801	12,270	11,129	12,316	16,482	12,860
	s	6,280	2,754	1,655	4,080	5,997	5,956
	$s_{\bar{x}}$	1,980	0,795	0,585	1,542	1,808	2,251
	n	10	12	8	7	11	7
LYSIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	42,193	34,709	36,122	41,442	45,569	35,146
	s	5,244	7,675	4,440	6,854	26,774	9,833
	$s_{\bar{x}}$	1,658	0,728	1,570	2,591	8,073	3,717
	n	10	12	8	7	11	7
ARGININ nMol/0,1ml	$\bar{x}$	24,563	21,768	19,767	21,021	22,042	21,397
	s	2,990	2,523	6,186	4,703	3,914	6,176
	$s_{\bar{x}}$	0,946	0,728	2,817	1,778	1,238	1,238
	n	10	12	8	7	11	7
NH_3 nMol/0,1ml	$\bar{x}$	13,345	17,436	20,452	26,501	28,836	21,670
	s	3,910	7,730	3,367	5,013	19,642	2,814
	$s_{\bar{x}}$	1,236	2,232	1,191	1,895	5,922	2,814
	n	10	12	8	7	11	7
ORNITHIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	4,839	4,227	4,547	6,254	4,944	4,842
	s	1,303	0,589	2,023	3,096	1,413	0,969
	$s_{\bar{x}}$	0,412	0,170	0,715	1,170	0,426	0,366
	n	10	12	8	7	11	7
CITRULLIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	4,089	3,281	2,842	3,199	3,830	2,628
	s	1,127	1,066	1,643	1,318	1,441	1,228
	$s_{\bar{x}}$	0,356	0,308	0,581	0,498	0,434	0,464
	n	10	12	8	7	11	7

Tab.12 Morphometrische Ergebnisse der Infusionsversuche; Wertetabelle zu den Abb.32 und 33

Versuche / Parameter		RW	III/72	IV/72	V/72	NA/72	F/72	F37,5/72	I/72	II/72	EAS/72
Morphometrie Vol%	$\bar{x}$	1,4068	14,2110	6,2746	3,8050	5,8546	9,6023	21,9363	3,3244	2,5161	1,5479
	s	0,9040	7,6133	5,5378	2,9180	5,2505	5,5385	8,4200	1,7149	2,2235	0,3970
	$s_{\bar{x}}$	0,1973	1,3900	1,0111	0,9230	0,9140	2,0933	1,8375	0,2819	0,4852	0,3970
	n	21	30	30	10	33	7	21	37	26	12
Triglyceridgehalt (Leber) Gew%	$\bar{x}$	1,1280	4,2110	4,3690	4,7040	3,1340	3,7530	9,7250	0,8490	0,1800	0,5521
	s	0,7300	2,3250	2,9520	3,2540	1,6920	2,9860	4,7570	0,6013	0,1596	0,0054
	$s_{\bar{x}}$	0,1890	0,5810	0,7620	1,1510	0,5980	1,2190	1,3730	0,1379	0,0443	0,0022
	n	15	15	15	8	8	6	13	17	17	6

Tab.13 Veränderung der morphometrisch ermittelten Verfettung und des biochemisch gemessenen Triglyceridgehaltes der Leber unter einer 72-Stunden Dauerinfusion einer 12,5%igen Äthanol-Lösung.

Zeit / Parameter		0h	3h	6h	24h	48h	72h
Morphometrie Vol%	$\bar{x}$	1,4068	1,7288	3,4531	9,5955	10,0885	14,2110
	s	0,9040	0,9547	2,2494	3,5008	7,3767	7,6133
	$s_{\bar{x}}$	0,1973	0,2465	0,5623	0,7464	1,3040	1,3900
	n	21	15	16	22	32	30
Triglyceride in der Leber Gew%	$\bar{x}$	1,1280	1,700	2,829	3,298	4,024	4,211
	s	0,730	0,636	1,330	0,804	4,018	2,3235
	$s_{\bar{x}}$	0,189	0,184	0,444	0,215	1,034	0,581
	n	15	12	9	14	15	15

Tab.14 Zusammenhang der morphometrischen und biochemischen Analysedaten untereinander und gegenüber der Zeit

Zeit orig.	Zeit transf.*	Vol% (V) $\bar{x}$	Gew% (G) $\bar{x}$	G^2	$V \times G^2$ (empirisch	$V \times G^2$ (errechnet)
0	1,226	1,40685	1,2896	1,27455	1,7931	4,2376
3	4,226	1,72875	1,70024	2,89082	4,9975	14,6054
6	7,226	3,453125	2,82980	8,0082	27,6533	24,97323
24	25,226	9,59550	3,29768	10,8747	104,347	87,17997
48	49,226	10,08848	4,024187	16,19408	163,3736	170,1223
72	73,226	14,2110	4,2110	17,7335	252,0183	253,0646

* Die Transformierung der Zeit um + 1,226h ist notwendig, um negative Zeiteinheiten zu vermeiden.

Tab.15 Verfettungsindices (V.I.) der Versuche der 1. Versuchsgruppe

Parameter / Versuche	Vol% (V) $\bar{x}$	Gew% (G) $\bar{x}$	G^2	V x G^2 (V.I.)	Zeit orig.	Zeit* transf.
NA/72	5,8546	3,134	9,8194	57,4890	15,40	16,60
V/72	3,8050	4,704	22,1306	84,2067	23,14	24,36
1V/72	6,2746	4,369	19,0899	119,7810	33,43	34,66
F/72	9,6023	3,753	14,0486	135,2443	37,91	39,13
F37,5/72	21,9360	9,725	95,5756	20 ,6104	599,10	600,30

* Die Transformierung der Zeit um 1,226h ist notwendig, um negative Zeiteinheiten zu vermeiden.

Tab.16 Verfettungsindices (V.I.) der Versuche der 2. Versuchsgruppe

Parameter / Versuche	Vol% (V) $\bar{x}$	Gew% (G) $\bar{x}$	G^2	V x G^2 (V.I.)	Zeit orig.	Zeit transf.*
I I/72	2,5161	0,1800	0,0324	0,08152	- 1,2	0,024
EAS/72	1,5476	0,5521	0,3048	0,47182	- 1,089	0,136
I/72	3,3244	0,8490	0,7208	2,39624	- 0,4	0,690

*Die Transformierung der Zeit um +1,226h ist notwendig, um negative Zeiteinheiten zu vermeiden.

Tab.17a EAS-Studie: Beeinflussung der Stoffwechselparameter in der Verumgruppe

Zeit / Parameter		1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	8.Tag
G O T	$\bar{x}$	45,66	28,77	18,77	23,44	24,77	19,88
	s	35,57	21,27	7,13	7,29	11,37	12,98
bis 18 U/l	$s_{\bar{x}}$	11,85	7,09	2,38	2,43	3,79	4,325
	n	9	9	9	9	9	9
G P T	$\bar{x}$	31,11	28,22	21,55	23,00	24,55	17,77
	s	24,56	21,50	9,359	7,60	8,52	7,41
bis 22 U/l	$s_{\bar{x}}$	8,186	7,17	3,13	2,53	2,84	2,47
	n	9	9	9	9	9	9
	$\bar{x}$	223,40	196,40	193,00	176,50	169,99	138,55
gamma-G T	s	133,35	140,60	112,75	95,37	96,87	72,27
6 - 28 U/l	$s_{\bar{x}}$	44,45	46,86	37,58	31,79	32,29	24,09
	n	9	9	9	9	9	9
	$\bar{x}$	194,77	159,66	151,77	145,00	138,66	108,22
A P	s	69,00	73,08	68,04	82,00	75,48	36,53
60 - 170 U/l	$s_{\bar{x}}$	23,00	24,36	73,08	27,33	25,16	12,18
	n	9	9	9	9	9	9
	$\bar{x}$	155,66		141,55		139,55	143,00
L D H	s	55,99		41,60		32,05	52,07
120 - 240 U/l	$s_{\bar{x}}$	18,66		13,87		10,68	17,36
	n	9		9		9	9

Zeit / Parameter		1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	8.Tag
H B D H	$\bar{x}$	97,11		83,77		77,33	97,44
	s	24,50		21,52		18,80	20,39
55 - 140 U/l	$s_{\bar{x}}$	8,17		7,17		6,27	10,13
	n	9		9		9	9
	$\bar{x}$	4829,2		3964,0		3692,8	4196,3
C h E	s	2127,6		1301,0		1431,2	1831,8
3000 - 9300U/l	$s_{\bar{x}}$	709,2		433,7		477,1	610,6
	n	9		9		9	9
	$\bar{x}$	1,26		1,14		1,19	1,07
KREATININ i.S.	s	0,27		0,23		0,31	0,18
0,6 - 1,2 mg%	$s_{\bar{x}}$	0,09		0,08		0,10	0,06
	n	9		9		9	9
	$\bar{x}$	31,70	30,70	30,20	29,80	28,60	29,00
HARNSTOFF i.S.	s	7,64	8,44	8,51	8,51	5,05	2,58
20 - 45 mg%	$s_{\bar{x}}$	2,55	2,81	2,84	2,84	1,68	0,86
	n	9	9	9	9	9	9
	$\bar{x}$	6,94		6,66		7,24	7,23
GESAMTEIWEISS i.S.	s	0,49		0,40		1,03	0,94
6 - 8 g%	$s_{\bar{x}}$	0,16		0,13		0,35	0,31
	n	9		9		9	9

Tab.17b EAS-Studie: Beeinflussung der Stoffwechselparameter in der Placebogruppe

Zeit Parameter		1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	8.Tag
G O T bis 18 U/l	$\bar{x}$	39,55	32,22	27,77	26,88	22,125	23,37
	s	20,51	15,98	12,80	10,78	10,63	16,94
	$s_{\bar{x}}$	6,84	5,33	4,27	3,54	3,54	5,47
	n	9	9	9	9	9	9
G P T bis 22 U/l	$\bar{x}$	39,44	30,77	34,55	31,22	29,125	26,50
	s	23,65	17,23	19,30	20,15	18,40	17,86
	$s_{\bar{x}}$	7,88	5,74	6,43	6,72	6,13	5,95
	n	9	9	9	9	9	9
gamma-G T 6 - 28 U/l	$\bar{x}$	227,44	218,88	186,66	182,22	134,75	85,25
	s	244,73	250,47	181,07	182,60	112,92	55,63
	$s_{\bar{x}}$	81,577	83,49	60,35	60,87	39,93	18,54
	n	9	9	9	9	9	9
A P 60 - 170 U/l	$\bar{x}$	146,22	144,11	125,77	131,33	133,13	158,63
	s	64,14	62,98	57,88	56,59	57,79	92,86
	$s_{\bar{x}}$	21,28	20,99	19,29	18,86	19,26	30,95
	n	9	9	9	9	9	9
L D H 120 - 240 U/l	$\bar{x}$	162,75		146,00		143,00	192,88
	s	67,00		51,25		28,85	101,42
	$s_{\bar{x}}$	22,33		17,08		9,62	33,81
	n	9		9		9	9

Zeit Parameter		1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	8.Tag
H B D H 55 - 140 U/l	$\bar{x}$	97,34		99,88		89,00	91,34
	s	43,10		38,27		14,17	27,80
	$s_{\bar{x}}$	14,37		12,76		4,72	9,27
	n	9		9		9	9
C h E 3000 - 9300U/l	$\bar{x}$	5024,6		3850,3		3350,9	3534,3
	s	2693,8		1997,0		1683,2	1607,3
	$s_{\bar{x}}$	952,4		665,7		561,1	568,3
	n	9		9		9	9
KREATININ i.S. 0,6 - 1,2mg%	$\bar{x}$	1,15		1,06		1,04	1,05
	s	0,22		0,23		0,20	0,22
	$s_{\bar{x}}$	0,07		0,08		0,07	0,07
	n						
HARNSTOFF i.S. 20 - 45mg%	$\bar{x}$	32,77	32,88	32,88	30,00	29,88	31,77
	s	8,88	10,50	10,50	9,00	5,37	9,87
	$s_{\bar{x}}$	2,96	3,50	3,50	3,00	1,79	3,29
	n	9	9	9	9	9	9
GESAMTEIWEISS i.S. 6 - 8g%	$\bar{x}$	6,40		6,01		6,23	6,42
	s	1,37		0,50		0,36	0,50
	$s_{\bar{x}}$	0,46		0,17		0,12	0,16
	n	9		9		9	9

Tab.18a EAS-Studie: Beeinflussung der Serumaminosäuren in der Verum- und Placebogruppe

Zeit		Norm-bereich	1. Tag		3. Tag		5. Tag		8. Tag	
			Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo
GLYCIN	$\bar{x}$	24,200	22,844	22,744	20,033	24,227	24,130	26,054	24,066	24,755
	s	4,400	5,918	5,586	8,396	3,976	7,718	4,717	3,891	7,156
nMol/0,1ml	$s_{\bar{x}}$	0,714	1,973	1,862	2,799	1,325	2,573	1,572	1,297	2,385
	n	38*	9	9	9	9	9	9	9	9
ALANIN	$\bar{x}$	40,400	39,426	35,506	35,211	36,578	36,091	37,000	36,159	41,921
	s	9,400	13,115	9,761	7,317	7,022	13,871	18,188	9,168	9,561
nMol/0,1ml	$s_{\bar{x}}$	1,525	4,372	3,253	2,439	2,341	4,624	6,062	3,056	3,187
	n	38	9	9	9	9	9	9	9	9
VALIN	$\bar{x}$	27,400	25,312	20,861	22,743	24,644	21,202	21,170	19,708	21,486
	s	5,300	12,173	7,579	14,410	6,235	6,168	4,434	4,610	6,056
nMol/0,1ml	$s_{\bar{x}}$	0,860	4,058	2,526	4,803	2,078	2,056	1,478	1,536	2,019
	n	38	9	9	9	9	9	9	9	9
LEUCIN	$\bar{x}$	15,700	16,003	13,289	14,802	15,067	11,980	13,140	11,548	13,264
	s	3,000	7,734	3,780	11,760	5,053	4,800	2,983	2,858	3,893
nMol/0,1ml	$s_{\bar{x}}$	0,478	2,578	1,260	3,920	1,684	1,600	0,994	0,953	1,298
	n	38	9	9	9	9	9	9	9	9
ISOLEUCIN	$\bar{x}$	8,100	6,555	6,208	7,696	8,359	6,477	6,855	6,221	7,309
	s	1,800	5,117	2,193	7,295	2,724	2,452	1,788	1,186	1,720
	$s_{\bar{x}}$	0,290	1,706	0,731	2,430	0,908	0,808	0,596	0,396	0,574
	n	38	9	9	9	9	9	9	9	9

*Liappis,N.: Z.klin.Chem. 10, 132 (1972)

Tab.18b EAS-Studie: Beeinflussung der Serumaminosäuren in der Verum- und Placebogruppe

Zeit / Aminosäuren		Norm-bereich	1. Tag		3. Tag		5. Tag		8. Tag	
			Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo
SERIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	13,700	15,615	13,231	14,392	14,343	14,813	15,553	15,928	15,086
	s	3,500	4,984	2,925	4,238	2,802	3,404	2,830	3,396	2,340
	$s_{\bar{x}}$	0,568	1,660	0,975	1,428	0,934	1,135	0,943	1,132	0,780
	n	38*	9	9	9	9	9	9	9	9
THREONIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	20,700	15,521	13,558	15,643	15,233	14,306	13,844	12,062	13,448
	s	5,800	4,476	7,510	8,289	4,458	5,035	3,189	2,889	3,397
	$s_{\bar{x}}$	0,940	1,492	2,503	2,763	1,486	1,678	1,063	0,963	1,132
	n	38	9	9	9	9	9	9	9	9
ASPARAGIN-SÄURE nMol/0,1ml	$\bar{x}$	2,100	2,962	3,085	3,348	2,583	3,857	4,379	3,212	3,651
	s	0,500	1,243	1,842	1,680	1,546	2,469	2,068	1,575	2,729
	$s_{\bar{x}}$	0,081	0,414	0,614	0,560	0,515	0,823	0,689	0,525	0,910
	n	38	9	9	9	9	9	9	9	9
ASPARAGIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	4,900	5,410	6,311	5,119	6,506	5,146	5,474	5,533	5,638
	s	0,700	1,387	3,238	1,080	2,111	1,207	2,740	2,238	2,002
	$s_{\bar{x}}$	0,077	0,462	1,079	0,360	0,704	0,402	0,913	0,746	0,667
	n	83**	9	9	9	9	9	9	9	9
GLUTAMINSÄURE nMol/0,1ml	$\bar{x}$	22,600	13,582	15,479	11,506	12,812	13,008	15,279	12,467	14,880
	s	8,500	7,768	8,979	5,057	6,664	6,470	8,212	5,086	6,804
	$s_{\bar{x}}$	1,379	2,589	2,993	1,686	2,221	2,156	2,737	1,695	2,268
	n	38	9	9	9	9	9	9	9	9

*Liappis,N.: Z.klin.Chem. 10, 132 (1972)

**Armstrong M.D. ; Stave U. ; Metabolism 22, 549 (1973)

Tab. 18c EAS-Studie: Beeinflussung der Serumaminosäuren in der Verum- und Placebogruppe

Zeit		Norm-bereich	1. Tag		3. Tag		5. Tag		8. Tag	
			Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo
GLUTAMIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	64,500	56,844	48,208	56,041	64,183	58,287	57,266	59,626	58,872
	s	6,400	11,070	7,923	12,977	16,322	11,431	11,465	10,851	15,232
	$s_{\bar{x}}$	0,700	3,690	2,641	4,326	5,440	3,810	3,822	3,617	5,077
	n	83**	9	9	9	9	9	9	9	9
METHIONIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	2,600	2,787	3,165	2,304	2,608	3,179	3,246	2,559	3,183
	s	0,600	0,943	1,184	0,685	1,182	1,754	1,182	0,674	0,940
	$s_{\bar{x}}$	0,097	0,314	0,394	0,228	0,394	0,585	0,394	0,225	0,313
	n	38*	9	9	9	9	9	9	9	9
CYSTEIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	10,900	4,552	4,990	5,532	5,620	5,431	5,245	5,103	5,439
	s	1,800	1,728	1,952	1,328	2,085	1,388	1,511	1,193	2,278
	$s_{\bar{x}}$	0,292	0,576	0,651	0,442	0,695	0,463	0,504	0,398	0,759
	n	38	9	9	9	9	9	9	9	9
TAURIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	6,700	8,575	6,663	8,697	7,033	8,299	9,099	10,623	9,827
	s	2,500	2,413	3,390	2,383	1,506	3,524	4,066	3,157	6,685
	$s_{\bar{x}}$	0,406	0,804	1,130	0,794	0,502	1,175	1,355	1,052	2,228
	n	38	9	9	9	9	9	9	9	9
PHENYLALANIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	5,700	7,689	7,190	8,691	7,337	7,371	7,608	6,156	7,395
	s	1,300	2,633	1,879	6,613	2,925	3,381	2,397	2,356	1,955
	$s_{\bar{x}}$	0,211	0,878	0,626	2,204	0,975	1,127	0,799	0,785	0,652
	n	38	9	9	9	9	9	9	9	9

*Liappis,N.: Z.klin.Chem. 10, 132 (1972)

**Armstrong,M.D.; Stave,U.: Metabolism 22, 549 (1973)

Tab. 18d EAS-Studie: Beeinflussung der Serumaminosäuren in der Verum- und Placebogruppe

Zeit		Norm-bereich	1. Tag		3. Tag		5. Tag		8. Tag	
			Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo
TYROSIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	7,200	6,621	5,106	5,892	6,190	6,265	6,936	5,769	6,768
	s	1,200	2,236	1,637	1,824	2,526	2,132	2,846	1,399	2,214
	$s_{\bar{x}}$	0,195	0,745	0,546	0,608	0,842	0,711	0,949	0,466	0,738
	n	38*	9	9	9	9	9	9	9	9
TRYPTOPHAN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	8,500	6,255	4,251	6,686	5,050	6,776	5,349	5,580	5,921
	s	1,270	1,584	1,655	2,164	1,253	3,657	2,056	2,258	2,887
	$s_{\bar{x}}$	0,299	0,528	0,550	0,720	0,418	1,219	0,835	0,753	0,962
	n	18***	9	9	9	9	9	9	9	9
HISTIDIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	7,700	10,994	9,777	11,851	9,430	9,649	9,269	9,046	8,598
	s	1,200	2,883	2,860	5,906	2,183	1,945	2,487	1,606	2,123
	$s_{\bar{x}}$	0,195	0,961	0,953	1,969	0,728	0,648	0,829	0,535	0,708
	n	38	9	9	9	9	9	9	9	9
PROLIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	27,400	22,430	17,083	18,916	20,543	20,333	19,369	20,128	19,226
	s	6,200	12,536	4,916	6,564	4,951	6,980	4,440	5,613	4,845
	$s_{\bar{x}}$	0,357	4,179	1,639	2,188	1,650	2,327	1,480	1,871	1,615
	n	38	9	9	9	9	9	9	9	9
ARGININ nMol/0,1ml	$\bar{x}$	9,200	12,382	10,761	11,385	12,391	13,575	12,964	12,177	13,032
	s	2,200	3,375	3,513	5,906	2,435	4,288	2,816	2,707	2,635
	$s_{\bar{x}}$	0,357	4,179	1,171	0,918	0,811	1,429	0,939	0,902	0,878
	n	38	9	9	9	9	9	9	9	9

*Liappis,N.: Z.klin.Chem. 10, 132 (1972)

Tab. 18e EAS-Studie: Beeinflussung der Serumaminosäuren in der Verum- und Placebogruppe

Zeit / Aminosäuren		Norm-bereich	1. Tag		3. Tag		5. Tag		8. Tag	
			Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo
LYSIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	22,200	17,889	17,836	21,721	18,120	17,496	19,031	16,357	17,848
	s	5,000	4,938	1,749	8,602	4,570	3,472	4,609	3,389	4,181
	$s_{\bar{x}}$	0,811	1,646	0,583	2,867	1,523	1,157	1,536	1,130	1,394
	n	38*	9	9	9	9	9	9	9	9
NH_3 nMol/0,1ml	$\bar{x}$	2,800	14,615	18,898	14,351	16,620	15,819	18,615	16,475	17,064
	s	0,760	5,322	5,764	5,524	5,171	7,052	6,980	5,100	3,615
	$s_{\bar{x}}$	0,152	1,774	1,920	1,841	1,906	2,350	2,327	1,700	1,205
	n	25****	9	9	9	9	9	9	9	9
CITRULLIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	4,600	2,705	3,397	2,482	3,683	2,589	3,024	2,574	3,022
	s	1,000	1,370	2,759	1,127	2,447	0,785	2,218	0,810	1,910
	$s_{\bar{x}}$	0,162	0,376	0,920	0,376	0,816	0,262	0,739	0,270	0,637
	n	38	9	9	9	9	9	9	9	9
ORNITHIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	8,500	7,372	6,742	5,777	8,790	6,804	8,522	6,253	7,766
	s	2,400	3,619	3,223	2,209	3,017	2,434	2,432	1,677	2,775
	$s_{\bar{x}}$	0,390	1,206	1,074	0,736	1,006	0,811	0,811	0,559	0,925
	n	38	9	9	9	9	9	9	9	9

*Liappis,N.: Z.klin.Chem.: 10, 132 (1972)

****Hutchinson und Labby: J.Lab.clin.Med. 60, 170 (1962)

Tab.19a Beeinflussung des Verlaufs der Serumaminosäuren bei Alkoholikern im Akutentzug durch eine 96-stündige Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung

Zeit / Aminosäuren		Norm-bereich	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag
GLYCIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	24,200	27,360	24,551	29,323	34,674
	s	4,400	5,139	11,119	7,730	6,320
	$s_{\bar{x}}$	0,714	1,817	3,931	2,733	2,235
	n	38*	8	8	8	8
ALANIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	40,400	35,994	32,488	32,425	47,100
	s	9,400	10,571	10,728	9,518	11,010
	$s_{\bar{x}}$	1,525	3,737	3,793	3,365	3,893
	n	38	8	8	8	8
VALIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	27,400	32,763	34,318	28,808	26,848
	s	5,300	23,823	14,388	12,317	9,604
	$s_{\bar{x}}$	0,860	8,423	5,087	5,028	4,295
	n	38	8	8	8	8
LEUCIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	15,700	22,286	20,788	15,758	18,476
	s	3,000	18,887	5,474	4,226	6,368
	$s_{\bar{x}}$	0,487	6,678	1,936	1,725	2,848
	n	38	8	8	8	8
ISOLEUCIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	8,100	5,033	7,929	6,838	9,112
	s	1,800	1,853	4,434	2,309	3,670
	$s_{\bar{x}}$	0,290	0,655	1,567	0,943	1,640
	n	38	8	8	8	8
SERIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	13,700	13,601	16,384	16,910	19,588
	s	3,500	4,265	4,282	4,437	3,669
	$s_{\bar{x}}$	0,568	1,508	1,514	1,569	1,297
	n	38	8	8	8	8
THREONIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	20,700	12,871	12,531	13,875	19,340
	s	5,800	3,508	3,891	6,709	6,025
	$s_{\bar{x}}$	0,940	1,266	1,376	2,372	2,130
	n	38	8	8	8	8

* Liappis,N.: Z.klin.Chem. 10, 132 (1972)

Tab.19b Beeinflussung des Verlaufs der Serumaminosäuren bei Alkoholikern im Akutentzug durch eine 96-stündige Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung

Zeit / Aminosäuren		Norm-bereich	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag
ASPARAGIN-SÄURE nMol/0,1ml	$\bar{x}$	2,100	4,409	4,439	4,887	5,808
	s	0,500	1,478	2,082	1,892	0,847
	$s_{\bar{x}}$	0,081	0,523	0,736	0,669	0,299
	n	38*	8	8	8	8
ASPARAGIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	4,900	4,873	4,558	4,580	6,164
	s	0,700	1,414	1,233	0,829	1,102
	$s_{\bar{x}}$	0,077	0,499	0,436	0,293	0,389
	n	83**	8	8	8	8
GLUTAMINSÄURE nMol/0,1ml	$\bar{x}$	22,600	20,414	21,648	14,250	16,984
	s	8,500	15,777	11,265	7,228	4,836
	$s_{\bar{x}}$	1,379	5,578	3,983	2,555	1,709
	n	38	8	8	8	8
GLUTAMIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	64,500	78,311	58,735	63,275	66,446
	s	6,400	6,377	26,641	14,622	26,873
	$s_{\bar{x}}$	0,700	2,255	8,712	5,170	9,501
	n	83**	8	8	8	8
METHIONIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	2,600	2,338	2,730	2,848	4,918
	s	0,600	0,978	0,883	0,746	1,586
	$s_{\bar{x}}$	0,097	0,356	0,312	0,305	0,710
	n	38	8	8	8	8
CYSTEIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	10,900	4,800	4,044	4,458	4,702
	s	1,800	1,199	0,868	1,168	1,249
	$s_{\bar{x}}$	0,292	0,424	0,307	0,477	0,558
	n	38	8	8	8	8

*Liappis,N.: Z.klin.Chem. 10, 132 (1972)

**Armstrong,M.D.; Stave,U.: Metabolism 22, 549 (1973)

Tab.19c Beeinflussung des Verlaufs der Serumaminosäuren bei Alkoholikern im Akutentzug durch eine 96-stündige Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung

Zeit / Aminosäuren		Norm-bereich	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag
TAURIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	6,700	11,255	9,335	11,340	10,486
	s	2,500	4,296	3,227	3,208	1,868
	$s_{\bar{x}}$	0,406	1,519	1,141	1,310	0,836
	n	38*	8	8	8	8
PHENYLALANIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	5,700	7,659	8,660	8,043	11,090
	s	1,300	2,641	2,855	2,360	2,465
	$s_{\bar{x}}$	0,211	0,934	1,010	0,964	1,103
	n	38	8	8	8	8
TYROSIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	7,200	5,694	5,818	6,143	10,054
	s	1,200	2,149	1,708	2,538	3,590
	$s_{\bar{x}}$	0,195	0,759	0,604	1,036	1,606
	n	38	8	8	8	8
TRYPTOPHAN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	8,500	5,112	4,284	8,895	7,164
	s	1,270	2,614	1,768	4,029	2,827
	$s_{\bar{x}}$	0,299	0,924	0,625	1,645	1,264
	n	18***	8	8	8	8
HISTIDIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	7,700	9,290	9,873	9,127	10,104
	s	1,200	2,617	2,107	1,403	1,753
	$s_{\bar{x}}$	0,195	0,925	0,745	0,496	0,620
	n	38	8	8	8	8
PROLIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	27,400	31,205	16,734	18,267	23,830
	s	6,200	22,295	5,650	2,862	7,873
	$s_{\bar{x}}$	0,357	7,882	1,998	1,012	2,783
	n	38	8	8	8	8

*Liappis,N.: Z.klin.Chem. 10, 132 (1972)

***Hjorth,M. et al.: Drug and Alcohol Depend. 7, 157 (1981)

Tab.19d Beeinflussung des Verlaufs der Serumaminosäuren bei Alkoholikern im Akutentzug durch eine 96-stündige Dauerinfusion einer 1%igen Tryptophan-Lösung

Zeit		Norm-bereich	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag
ARGININ nMol/0,1ml	$\bar{x}$	9,200	15,063	16,869	16,048	20,924
	s	2,200	6,333	4,241	2,576	6,771
	$s_{\bar{x}}$	0,357	2,239	1,499	0,911	2,394
	n	38*	8	8	8	8
LYSIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	22,200	11,588	12,179	13,562	15,762
	s	5,000	4,705	3,442	3,580	3,977
	$s_{\bar{x}}$	0,811	1,663	1,217	1,266	1,406
	n	38	8	8	8	8
NH_3 nMol/0,1ml	$\bar{x}$	2,800	23,044	23,220	20,080	21,822
	s	0,760	10,360	6,639	3,918	4,910
	$s_{\bar{x}}$	0,152	3,663	2,348	1,599	2,196
	n	25****	8	8	8	8
HARNSTOFF nMol/0,1ml	$\bar{x}$	546,000	661,166	472,670	444,568	355,204
	s	82,000	174,510	260,578	199,315	133,718
	$s_{\bar{x}}$	14,970	61,699	92,128	81,370	59,800
	n	30*****	8	8	8	8
CITRULLIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	4,600	3,620	3,368	3,567	2,350
	s	1,000	1,708	2,251	2,134	0,946
	$s_{\bar{x}}$	0,162	0,604	0,796	0,754	0,334
	n	38	8	8	8	8
ORNITHIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	8,500	9,593	8,599	8,858	10,270
	s	2,400	3,682	2,374	3,192	4,132
	$s_{\bar{x}}$	0,390	1,302	0,839	1,128	1,461
	n	38	8	8	8	8

*Liappis,N.: Z.klin.Chem. 10, 132 (1972)

****Hutchinson; Labby: J.Lab.clin.Med. 60, 170 (1962)

*****Josephson et al.: Acta paediat.(Uppsala), 51 Suppl.135, 111 (1962)

Tab. 20a Aminosäurenspektrum von Alkoholikern im Akutentzug
- essentielle Aminosäuren -

Aminosäuren		Gesunde	Alkoholiker	t - Test
ISOLEUCIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	8,100	8,589	
	s	1,800	8,820	n.s.
	$s_{\bar{x}}$	0,292	1,730	
	n	38*	26	
LEUCIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	15,700	16,924	
	s	3,000	11,845	n.s.
	$s_{\bar{x}}$	0,487	2,323	
	n	38	26	
LYSIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	22,200	16,790	
	s	5,000	4,982	$2\alpha < 0{,}001$
	$s_{\bar{x}}$	0,811	0,977	
	n	38	26	
METHIONIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	2,600	2,805	
	s	0,600	1,049	n.s.
	$s_{\bar{x}}$	0,097	0,210	
	n	38	26	
PHENYLALANIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	5,700	7,511	
	s	1,300	2,315	$2\alpha < 0{,}001$
	$s_{\bar{x}}$	0,211	0,454	
	n	38	26	
THREONIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	20,700	13,312	
	s	5,800	4,353	$2\alpha < 0{,}001$
	$s_{\bar{x}}$	0,941	0,731	
	n	38	26	
TRYPTOPHAN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	8,500	5,952	
	s	1,270	3,728	$2\alpha < 0{,}005$
	$s_{\bar{x}}$	0,299	0,731	
	n	18**	26	
VALIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	27,400	26,338	
	s	5,300	15,491	n.s.
	$s_{\bar{x}}$	0,860	3,038	
	n	38	26	

* Liappis,N.: Z.klin.Chem. 10, 132 (1972)

** Hjorth,M. et al.: Drug and Alcohol Depend. 7, 157 (1981)

Tab. 20b Aminosäurenspektrum von Alkoholikern im Akutentzug
- semiessentielle Aminosäuren -

Aminosäuren		Gesunde	Alkoholiker	t - Test
ARGININ nMol/0,1ml	$\bar{x}$	9,200	11,260	
	s	2,200	3,761	$2\alpha \leq 0{,}001$
	$s_{\bar{x}}$	0,356	0,738	
	n	38*	26	
HISTIDIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	7,700	10,030	
	s	1,200	2,768	$2\alpha < 0{,}001$
	$s_{\bar{x}}$	0,195	0,543	
	n	38	26	
TYROSIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	7,200	5,988	
	s	1,200	2,113	$2\alpha \leq 0{,}001$
	$s_{\bar{x}}$	0,195	0,414	
	n	38	26	

*Liappis,N.: Z.klin.Chem. 10, 132 (1972)

Tab. 20c Aminosäurenspektrum von Alkoholikern im Akutentzug
- nichtessentielle Aminosäuren -

Aminosäuren		Gesunde	Alkoholiker	t - Test
ALANIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	40,400	32,619	
	s	9,400	8,999	$2\alpha < 0{,}001$
	$s_{\bar{x}}$	1,525	1,765	
	n	38*	26	
ASPARAGIN-SÄURE nMol/0,1ml	$\bar{x}$	2,100	3,449	
	s	0,500	1,619	$2\alpha < 0{,}001$
	$s_{\bar{x}}$	0,080	0,318	
	n	38	26	
ASPARAGIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	4,900	5,556	
	s	0,700	2,212	n.s.
	$s_{\bar{x}}$	0,079	0,305	
	n	83***	26	
CYSTEIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	10,900	4,937	
	s	1,800	1,553	$2\alpha < 0{,}001$
	$s_{\bar{x}}$	0,292	0,305	
	n	38	26	
GLUTAMINSÄURE nMol/0,1ml	$\bar{x}$	22,600	16,366	
	s	8,500	11,081	$2\alpha = 0{,}01$
	$s_{\bar{x}}$	1,378	2,173	
	n	38	26	
GLUTAMIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	64,500	56,891	
	s	6,400	17,328	$2\alpha = 0{,}05$
	$s_{\bar{x}}$	0,702	3,398	
	n	83***	26	
GLYCIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	24,200	24,236	
	s	4,400	5,806	n.s.
	$s_{\bar{x}}$	0,713	1,139	
	n	38	26	
PROLIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	27,400	22,203	
	s	6,200	8,551	$2\alpha = 0{,}01$
	$s_{\bar{x}}$	1,005	1,677	
	n	38	26	
SERIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	13,700	14,140	
	s	3,500	4,164	n.s.
	$s_{\bar{x}}$	0,568	0,817	
	n	38	26	

* Liappis,N.: Z.klin.Chem. 10, 132 (1972)

*** Armstrong,M.D.; Stave,U.: Metabolism 22, 549 (1973)

Tab. 20d Aminosäurenspektrum von Alkoholikern im Akutentzug
- stickstoffhaltige Substanzen -

stickstoff-haltige Substanzen		Gesunde	Alkoholiker	t - Test
TAURIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	6,700	9,122	
	s	2,500	3,467	$2\alpha < 0,001$
	$s_{\bar{x}}$	0,405	0,680	
	n	38*	26	
NH_3 nMol/0,1ml	$\bar{x}$	2,800	18,691	
	s	0,760	7,862	$2\alpha < 0,001$
	$s_{\bar{x}}$	0,152	1,542	
	n	25****	26	
CITRULLIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	4,600	3,018	
	s	1,000	1,554	$2\alpha < 0,001$
	$s_{\bar{x}}$	0,162	0,305	
	n	38	26	
ORNITHIN nMol/0,1ml	$\bar{x}$	8,500	7,837	
	s	2,400	3,579	n.s.
	$s_{\bar{x}}$	0,389	0,702	
	n	38	26	

*Liappis,N.: Z.klin.Chem. 10, 132 (1972)

****Hutchinson; Labby: J.Lab.clin.Med. 60, 170 (1962)

Beschreibung der Regressionsgeraden in Abbildung 33

1. Geradengleichung: y(Gew%) = 0,4257341 x(Vol%) + 0,49890053
2. Regressionskoeffizient: b_{xy} = 0,4257341
3. Korrelationskoeffizient: r = 0,9056977
4. y- Datenfeld
   $\bar{y}$ = 3,418425
   s^2 = 8,4262699
   s 0 3,1032278
5. x- Datenfeld
   $\bar{x}$ = 6,8576125
   s^2 = 38,135103
   s = 6,6017403
6. Kovarianz: s^2_{xy} = 18,55476
7. Restvarianz: $s^2_{y.x}$ = 2,0190655 ; $s_{y.x}$ = 1,4209382
8. Varianz des Regressionskoeffizienten:
   $s^2_{b_{xy}}$ = 0,0034728 ; $s_{b_{xy}}$ = 0,0589306

Beschreibung der Regressionsgeraden in Abbildung 33

1. Geradengleichung: y(Vol%) = 1,9267618 x(Gew%) + 0,2711217
2. Regressionskoeffizient: b_{yx} = 1,9267618
3. Korrelationskoeffizient: r = 0,9056977
4. y- Datenfeld
   $\bar{y}$ = 6,8576125
   s^2 = 38,135103
   s = 6,6017403
5. x- Datenfeld
   $\bar{x}$ = 3,418425
   s^2 = 8,4262699
   s = 3,13032278
6. Kovarianz: s^2_{yx} = 18,55476
7. Restvarianz: $s^2_{y.x}$ = 9,1377644 ; $s_{y.x}$ = 3,0228735
8. Varianz des Regressionskoeffizienten:
   $s^2_{b_{yx}}$ = 0,0711313 ; $s_{b_{yx}}$ = =,2667045

Beschreibung der Regressionsgeraden in Abbildung 34

1. Geradengleichung: y(Vol%) = 3,9386368 x(Gew%) - 4,538136
2. Regressionskoeffizient: b_{xy} = 3,9386368
3. Korrelationskoeffizient: r =0,9260758
4. y- Datenfeld
   $\bar{y}$ = 6,7472842
   s^2 = 23,256731
   s = 5,2828096
5. x- Datenfeld
   $\bar{x}$ = 2,8653112
   s^2 = 1,2857303
   s = 1,2421257
6. Kovarianz: s^2_{xy} = 30,384148
7. Restvarianz: $s^2_{y.x}$ = 1,9482844 , $s_{y.x}$ = 1.3958096
8. Varianz des Regressionskoeffizienten:
   $s^2_{b_{xy}}$ = 0,2525523 ; $s_{b_{xy}}$ = 0,5025458

Beschreibung der Regressionsgeraden in Abbildung 34

1. Geradengleichung: y(Gew%) = 0,2177445 x(Vol%) + 1,3961273
2. Regressionskoeffizient: b_{yx} = 0,2177445
3. Korrelationskoeffizient: r= 0,9260758
4. y- Datenfeld
   $\bar{y}$ = 2,8653112
   s^2 = 1,2857303
   s = 1,2421257
5. x- Datenfeld
   $\bar{x}$ = 6,7472842
   s^2 = 23,256731
   s = 5,2828096
6. Kovarianz: s^2_{yx} = 30,384148
7. Restvarianz: $s^2_{y.x}$ =1,9482844 ; $s_{y.x}$ = 1,3958096
8. Varianz der Regressionskoeffizienten:
   $s^2_{b_{yx}}$ = 0,0139622 ; $s_{b_{yx}}$ = =,1181616

Beschreibung der Regressionsgeraden in Abbildung 35

1. Geradengleichung: y(Vol%) = 0,7892518 T + 1,8818086
2. Regressionskoeffizienz: b_{xy} = 0,7892518
3. Korrelationskoeffizient: r = 0,9728893
4. y- Datenfeld
   $\bar{y}$ = 6,7472842
   s^2 = 23,256731
   s = 5,2828096
5. x- Datenfeld
   $\bar{x}$ = 6,1646682
   s^2 = 35,338193
   s = 6,511976
6. Kovarianz: s^2_{xy} = 38,09587
7. Restvarianz: $s^2_{y.x}$ = 1,8658785 ; $s_{y.x}$ = 1,3659716
8. Varianz des Regressionskoeffizienten:
   $s^2_{b_{xy}}$ = 0,0088001 ; $s_{b_{xy}}$ = 0,0938089

Beschreibung der Regressionsgeraden in Abbildung 35

1. Geradengleichung: y(Gew%) = 0,2816002 T + 1,994299
2. Regressionskoeffizient: b_{xy} = 0,2816002
3. Korrelationskoeffizient: r = 0,9620198
4. y- Datenfeld
   $\bar{y}$ = 2,8653112
   s^2 = 1,2857303
   s = 1,2421257
5. x- Datenfeld
   $\bar{x}$ = 3,0930807
   s^2 = 15,005551
   s = 4,2434257
6. Kovarianz: s^2_{xy} = 94,260367
7. Restvarianz: $s^2_{y.x}$ = 0,1437149 ; $s_{y.x}$ = 0,3790975
8. Varianz des Regressionskoeffizienten:
   $s^2_{b_{xy}}$ = 0,0015962 ; $s_{b_{xy}}$ = 0,039953

Beschreibung der Regressionsgeraden in Abbildung 36

1. Geradengleichung: $y = V \times G^2 = 3{,}4593\ t + 4{,}237645$
2. Regressionskoeffizient: $b_{xy} = 3{,}4593$
3. Korrelationskoeffizient: $r = 0{,}9955832$
4. y- Datenfeld
   $\bar{y} = 92{,}364$
   $s^2 = 8449{,}82$
   $s = 100{,}969$
5. x- Datenfeld
   $\bar{x} = 25{,}50$
   $s^2 = 701{,}25$
   $s = 29{,}00$
6. Kovarianz: $s^2_{xy} = 2415{,}9711$
7. Restvarianz: $s^2_{y.x} = 93{,}09$; $s_{y.x} = 9{,}648$
8. Varianz des Regressionskoeffizienten:
   $s^2_{b_{xy}} = 0{,}0221379$; $s_{b_{xy}} = 0{,}1487881$

Beschreibung der Regressionsgeraden in Abbildung 36

1. Geradengleichung: $y = V \times G^2 = 0{,}2868075\ t - 0{,}9906289$
2. Regressionkoeffizient: $b_{yx} = 0{,}2868075$
3. Korrelationskoeffizient: $r = 0{,}9955832$
4. y- Datenfeld
   $\bar{y} = 25{,}50$
   $s^2 = 701{,}25$
   $s = 29{,}00$
5. x- Datenfeld
   $\bar{x} = 92{,}364$
   $s^2 = 8449{,}82$
   $s = 100{,}969$
6. Kovarianz: $s^2_{yx} = 2908{,}1659$
7. Restvarianz: $s^2_{y.x} = 9{,}2713229$; $s_{y.x} = 3{,}0448847$
8. Varianz des Regressionskoeffizienten:
   $s^2_{b_{yx}} = 0{,}0022048$; $s_{b_{yx}} = 0{,}0469556$

Tafel 5

Beschreibung der Regressionsgeraden in Abbildung 36

1. Geradengleichung: $y = V \times G^2 = 3{,}4593\ t + 4{,}237645$
2. Regressionskoeffizient: $b_{xy} = 3{,}4593$
3. Korrelationskoeffizient: $r = 0{,}9955832$
4. y- Datenfeld
   $\bar{y} = 92{,}364$
   $s^2 = 8449{,}82$
   $s = 100{,}696$
5. x- Datenfeld
   $\bar{x} = 25{,}50$
   $s^2 = 701{,}25$
   $s = 29{,}00$
6. Kovarianz: $s^2_{xy} = 2415{,}9711$
7. Restvarianz: $s^2_{y.x}$ 0 93,09 ; $s_{y.x} = 9{,}648$
8. Varianz des Regressionskoeffizienten:
   $s^2_{b_{xy}} = 0{,}0221379$; $s_{b_{xy}} = 0{,}1487881$

Beschreibung der Regressionsgeraden in Abbildung 36

1. Geradengleichung: $y = V \times G^2 = 3{,}2318265\ t + 7{,}1916614$
2. Regressionkoeffizient: $b_{xy} = 3{,}2318265$
3. Korrelationskoeffizient: $r = 0{,}9986979$
4. y- Datenfeld
   $\bar{y} = 89{,}603237$
   $s^2 = 7343{,}4585$
   $s = 93{,}873054$
   x- Datenfeld
   $\bar{x} = 25{,}50$
   $s^2 = 710{,}25$
   $s = 29{,}00$
6. Kovarianz : $s^2_{xy} = 2719{,}582$
7. Restvarianz: $s^2_{y.x} = 28{,}667076$; $s_{y.x} = 5{,}3541643$
8. Varianz des Regressionskoeffizienten:
   $s^2_{b_{xy}} = 0{,}0068174$; $s_{b_{xy}} = 0{,}0825674$

Clometniazol - Infusion	EAS/Tryptophan1% - Mg - B_1/B_2
Hypersalivation im gasamten Respirationstrakt	keine Hypersalivation im Respirationstrakt
Hypersalivation der Mundspeicheldrüsen	keine Hypersalivation der Mundspeicheldrüsen
Je nach Dosierung mehr oder weniger ausgeprägte respiratorische Insuffizinz bis hin zur Atemdepression	keine Alteration des Atemzentrums
Kreislaufinstabilität	Kreislaufstabilität
Hyperthermie	Normothermie
Tachycardie (120- 170/min) infolge Delir und Cardiomyopathie	durch Zusatz von Magnesium dosisabhängige Steuerung der Herzfrequenz im normofrequenten Bereich; Unterdrückung von Arrhytmien
geringe Beeinflussung des Tremors; der Tremor ist auch nach Absetzen der Therapie vorhanden	schlagartige Aufhebung des Tremors, welche auch nach Absetzen der Therapie bestehen bleibt
Narkosestadien	Auslösung von Schlafzuständen
Unterdrückung der Erregungszustände; Halluzinationen bleiben bestehen	Unterdrückung der Erregungszustände Zurückdrängung und Milderung der Halluzinationen
Ausscheidung des Clomethiazols über die Haut, Atemluft und Urin	Geruchsbelästigung bei EAS-Dauerinfusion nach 48h infolge Ausscheidung von Methionin

Tafel 7	Clomethiazol-Infusion	EAS/Tryptophan1% - Mg - B_1/B_6
Vorteile:	rasche Sedierung	natürliche Substanzen
	gute Steuerbarkeit	Nebenwirkungen bisher nicht bekannt
		gute Steuerbarkeit
Nachteile:	erhebliche Nebenwirkungen	Dauerinfusion von Magnorbin^R verursacht passagere Übelkeit und teilweises Erbrechen
	hohe Suchtpotenz	
Kontraindikationen:	Coma hepaticum	Coma hepaticum
	Leberzirrhose	Leberzirrhose
	pulmonale Erkrankungen	
	Niereninsuffizienz	

Interaktionen: Clomethiazol-Saft und gleichzeitige EAS/Tryptophan1%-Infusion führt zur Diarrhoe.
Potenzierung der Wirkung von Clomethiazol und EAS/Tryptophan1% bei gliechzeitiger Infusion (therapeutische Ausnutzung bei schwersten Erregunszuständen; geringerer Clomethiazolverbrauch)

Tafel 8

Entzugsschemata für den Akutentzug bei Alkoholikern mit EAS und Magnesiumascorbat

Schema I : Patienten, bei denen Alkoholismus bekannt ist, bei denen zum Zeitpunkt der Aufnahme keine Entzugserscheinungen bestehen; bei denen aber aufgrund der Anamnese (bereits durchgemachter Entzug mit Delir) zu befürchten ist, daß sie in den nächsten Stunden oder Tagen in ein Delir kommen.

Dosis EAS	Infusionszeit	Zusätze
1. Fl. 150ml/h	1 Std. 40min	
2. Fl. 100ml/h	2 Std. 30min	200mg B_1 + 200mg B_6
3. Fl. 100ml/h	2 Std. 30min	in 250ml NaCl 0,9%
4. Fl. 75ml/h	3 Std. 20min	
5. Fl. 75ml/h	3 Std. 20min	
6. Fl. 50ml/h	5 Std	

die weiteren Flaschen auf 50ml/h einstellen, wenn sich keine Änderung des Zustandes ergibt.

Magnesiumascorbat- Dosierung

1.) 1-2 Amp. Metoclopramid (Paspertin)

2.) 10ml Ca-Gluconat 10%ige i.v.

3.) 130mg Mg-ascorbat(=2Amp.Magnorbin^R)

4.)Perfusor: 10 Amp. Magnorbin(=650mgMg^{++}) in 50ml Perfusor-Spritze
Dosis: 3,0ml/h (Stufe 3) = 39mg Mg^{++}/h
Infusionsdauer: 16 Std.40min

5.) Danach: Labor: Mg, K, Ca, Kreatinin

Achtung: Magnesium hat eine sedierende Wirkung, in hoher Dosierung bewirkt es eine Herabsetzung der Herzfrequenz! Die Pulsfrequenz sollte nicht unter 50/min fallen, der Blutdruck nicht unter 90/50 mmHg.
Fallen die aktuellen Werte unter diese Grenzwerte ab: Magnesium-Infusion abstellen und 10-20 ml Ca-gluconat (Calcium-Horm 10%) langsam i.v.. Die Befunde normalisieren sich prompt und ohne Restschäden. Bei höherer Magnesiumdosierung ist daher eine RR/Puls-Kontrolle im Abstand von 1-2 Stunden angezeigt.

Tafel 9

Entzugsschemata für den Entzug bei Alkoholikern mit EAS und Magnesiumascorbat

Schema II: Anzuwenden bei Patienten, die im Prädelir eingeliefert werden und bei denen nicht mit Sicherheit vorausgesagt werden kann, ob sie im Prädelir bleiben, oder ob sich daraus ein Volldelir (Delirium tremens) entwickeln wird.

Einleitung:

Dosis Eas:	Infusionszeit:	Zusätze:
1. Fl. 250ml/h	1 Std.	
2. Fl. 250ml/h	1 Std.	
3. Fl. 200ml/h	1 Std. 15min.	
4. Fl. 200ml/h	1 Std. 15min.	
5. Fl. 150ml/h	1 Std. 40min.	
6. Fl. 150ml/h	1 Std. 40min.	
7. Fl. 100ml/h	2 Std. 30min.	200mg B_1+200mg B_6
8. Fl. 100ml/h	2 Std. 30min.	in 250ml NaCl 0,9%
9. Fl. 75ml/h	3 Std. 20min.	

Magnesiumascorbat- Dosierung:

1.) 1-2 Amp. Metoclopramid (Paspertin^R)
2.) 10ml Ca-Gluconat 10%ige i.v.
3.) 260mg Mg-ascorbat (= 4 Amp. Magnorbin^R)i.v.
4.) 10ml Ca-gluconat 10%ig i.v.
5.) Perfusor: 10 Amp. Magnorbin^R(=650mg Mg^{++})
in 50ml Perfusor-Spritze
Dosis: 3,0ml/h (Stufe3) = 39mg Mg^{++}/h
Infusionsdauer: 16 Std. 40min.
6.) Danach Labor: Mg,K, Ca, Kreatinin

Dosierungsschema für EAS über 24 Stunden:

Zeit:	Dosis:
ab 6:00 Uhr	50ml/h
ab 14:00 Uhr	60ml/h
ab 18:00 Uhr	75ml/h
ab 20:00 Uhr	100ml/h
ab 2:00 Uhr	75ml/h
ab 6:00 Uhr	50ml/h

Achtung: Magnesium hat eine sedierende Wirkung, in hoher Dosierung bewirkt es eine Herabsetzung der Herzfrequenz! Die Pulsfrequenz sollte nicht unter 50/min fallen, der Blutdruck nicht unter 90/50 mmHg. Fallen die aktuellen Werte unter diese Grenzwerte ab, Magnesium-Infusion abstellen und 10-20ml Ca-gluconat (Calcium-Horm^R) langsam i.v..Die Befunde normalisieren sich prompt und ohne Restschäden. Bei höherer Magnesium-Dosierungist daher eine RR/Pulskontrolle im Abstand von 1-2 Stunden angezeigt.

Tafel 10

Entzugsschemata für den Entzug bei Alkoholikern mit EAS und Magnesiumascorbat

Schema III: Anzuwenden bei Alkoholikern, die im Delirium tremens eingeliefert werden, stark erregt sind und zu Krampfanfällen neigen.

Einleitung:

EAS-Dosis:	Infusionszeit:	Zusätze:
1. Fl. 1000ml/h	15min.	
2. Fl. 500ml/h	30min.	
3. FL. 250ml/h	1 Std.	
4. Fl. 250ml/h	1 Std.	
5. Fl. 200ml/h	1 Std.15min.	200mg B_1+200mg B_6
6. Fl. 200ml/h	1 Std.15min.	in 250ml NaCL 0,9%
7. Fl. 150ml/h	1 Std.40min.	500ml Darrow+40mval
8. Fl. 150ml/h	1 Std.40min.	KCL
9. Fl. 100ml/h	2 Std.30min.	
10.Fl. 100ml/h	2 Std.30min	
11.Fl. 75ml/h	3 Std.20min	200mg B_1+200mg B_6 in 250ml NaCl 0,9%

Magnesiumascorbat-Dosierung:

1.) 2 Amp. Metoclopramid (Paspertin^R)
2.) 10 ml Ca- Gluconat 10%ig i.v.
3.) 260mg Mg^{++}(=4Amp. Magnorbin^R)i.v.
4.) 10ml Ca-Gluconat 10%ig i.v.
5.) 260mg Mg^{++}(=4 Amp. Magnorbin^R)i.v.
6.) 10ml Ca-Gluconat 10%ig
7.)evtl. 260mg Mg^{++}(=4Amp. Magnorbin^R)i.v.
8.)Perfusor: 10 Amp.Magnorbin(=650mg Mg^{++}) in 50ml Perfusor-Spritze
Dosis:6,0ml/h (Stufe 4) =760mg Mg^{++}/h
9. Danach:Labor: Mg, K, Ca, Kreatinin
10. Weitere Dosierung nach Zustand desPatienten

Dosierungsschema für EAS über 24 Stunden:

Zeit:	Dosis:
ab 6.00 Uhr	75ml/h
ab 14.00 Uhr	85ml/h
ab 16.00 Uhr	100ml/h
ab 18.00 Uhr	125ml/h
ab 20.00 Uhr	150ml/h
ab 2.00 Uhr	125ml/h
ab 6.00 Uhr	75ml/h

Achtung: Magnesium hat eine sedierende Wirkung,in hoher Dosierung bewirkt es eine Herabsetzung der Herzfrequenz! Die Pulsfrequenz sollte nicht unter 50/min fallen, der Blutdruck nicht unter 90/50 mmHg. Fallen die aktuellen Werte unter diese Grenzwerte ab,Magnesium-Infusion abstellen und 10-20ml Ca- gluconat(Calcium- Horm^R)langsam i.v.. Die Befunde normalisieren sich prompt und ohne Restschäden. Bei höherer Dosierung ist daher eine RR/Puls-Kontrolle im Abstand von 1-2 Stunden angezeigt.

Literaturverzeichnis

Arbeits- und Betriebsanleitung für Liquimat III Fa. Kontron

Arbeits- und Betriebsanleitung für MOP AM-01 Fa. Kontron

Armstrong,M.D.; U. Stave: A study of plasma amino acid levels. I. Study of factors affecting validity of amino acid analyses.
Metabolism 22, 549 (1973)

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft:
Strenge Indikationsstellung für Clomethiazol!
Dtsch.Ärzteblatt 74/20, 1902 (1977)

Askar,A.: Serotonin und Tryptamin: Herkunft, Stoffwechsel und Funktion im menschlichen Organismus.
Akt.Ernährung 4, 125 (1978)

Athen,D.; H. Beckmann; M. Ackenheil; E. Markianos:
Biochemische Untersuchungen beim Delirium tremens.
Arzneim.Forsch. 28/9, 1527 (1978)

Badaway,A.A.; M. Evans: The effects of ethanol on the activity of rat liver tryptophanpyrrolase.
Biochem.Soc.Trans. 1, 193 (1973a)

Badaway,A.A.; M. Evans : Adv.Exp.Med.Biol. 35, 105 (1973b)
zitiert in: Badaway,A.A.; M. Evans: The mechanism of inhibition of rat liver tryptophan pyrrolase activity by 4-Hydroxypyrazolo (3,4-D) pyrimidine (Allopurinol)
Biochem.J. 133/3, 585 (1973c)

Badaway,A.A.; M. Evans: The effects of chronic phenobarbitone administration of rat liver tryptophan pyrrolase and their resemblance of those of ethanol.
Biochem.J. 135/3, 555 (1973d)

Badaway,A.A.; M. Evans: The role of serum-tryptophan in the biphasic effect of acute ethanol administration on the concentrations of rat brain tryptophan, 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxy-indol-3yl-acetic acid.
Biochem.J. 160/2, 315 (1976)

Badaway,A.A.; M. Evans: The acute effects of ethanol on liver and brain tryptophan metabolism.
Adv.Exp.Med.Biol. 85A, 559 (1977)

Badaway,A.A.; M. Evans; N.F. Punjani: Enhancement of rat brain tryptophan metabolism by chronic ethanol administration and possible involvement of decreased liver tryptophan pyrrolase activity.
Biochem.J. 178/3, 575 (1979)

Baker,H.; A. Luisada-Opper; M.F. Sorell; A.D. Thomson; O. Frank: Inhibition of nicotinic acid of hepatic steatosis and alcohol dehydrogenase in ethanol treated rats.
Exp.Mol.Pathol. 19, 106 (1973)

Baranoa,E.; C.S. Lieber: Effects of chronic ethanol feeding on serum lipoprotein metabolism in the rat.
J.Clin.Invest. 49, 769 (1970)

Baranoa,E.; R.C. Pirola; C.S. Lieber: Pathogenesis of postprandial hyperlipaemia in rats fed with ethanol-containing diets.
J.clin.Invest. 52,296 (1973)

Baranoa,E.: Alcohol induced changes in proteinmetabolism.
Leber, Magen, Darm 8/51, 271 (1978)

Bartels,H.; M. Böhmer: Eine Mikromethode zur Kreatininbestimmung
Clin.Chim.Acta 32, 81 (1971)

Banki,C.M.; M. Vojinik: Comparative simultanous measurement of cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and blood serotonin levels in delirium tremens and clozapine-induced delirious reaction.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiatr. 41/5, 420 (1978)

Beaufay,H.; D.S. Bendall; P. Baudhin; C. deDure: 12. Tissue fraction studies. Intracellular distribution of some dehydrogenases. Alkaline desoxyribonuclease and iron in rat liver tissue.
Biochem.J. 73, 623 (1959)

Berndt,S.F.; K.W. Pflughaupt; E. Holzbach: Bestimmung des Vitamin B_1-Haushaltes mit ^{35}S-Thiamin.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. Vol.83, 1415 (1977)

Bode,Ch.; H. Goebell; M. Strahler: Änderung der Alkoholdehydrogenase-Aktivität in der Rattenleber durch Eiweißmangel und Äthanol.
Z.ges.exp.Med. 152, 111 (1970)

Boening,J.; E. Holzbach: Immunologische Blut-Liquor Schrankendiagnostik im Verlauf des Delirium tremens.
Arch.Psychiatr.Nervenkr. 227/4, 319 (1979)

Bradley,J.J.: Place of clometiazole in the treatment of alcoholics.
Brit.Med.J. 2/6089, 774 (1977)

Brodie,B.B.; J.R. Butler; M.G. Homing; R.P. Maickel; H.M. Maling: Alcohol-induced triglyceride deposition in liver through derangement of fat transport.
Amer.J.Clin.Nutr. 9, 432 (1961)

Bücher,Th.; H. Redetzki: Eine spezifische photometrische Bestimmung von Äthyalkohol auf dem fermentativen Wege.
Klin.Wschr. 29/35, 615 (1951)

Burstein,M. et al.:
J.Lipid Res. 11, 583 (1970)

Campbell,R.C.: Statistische Methoden für Biologie und Medizin.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971 ISBN 313465016

Campioni,A.; G. Russo-Perez: 5-OH-Tryptophan bei der Schlafstörung des Delirium tremens.
Neurolog.Psychiatr. 6, 31 (1980)

Chambres,J.W.; V.J. Picirillo: Effects of ethanol on amino acid uptake and utilisation by the liver and other organs of rat.
Quart.J.Stud.Alcohol 34/3, 707 (1973)

Damgaard,S.E.; F. Lundquist; K. Tønnesen; F.V. Hansen: Metabolism of ethanol and fructose in the isolated pig liver.
Eur.J.Biochem. 33, 87 (1973)

DeLint,J.; W. Schmidt: The epidemiology of alcoholism.
(Y.Israel and J. Mardones, eds.), p.423
Wiley-Interscience New York-Toronto, 1971

Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (DHS): Zahlen zur Gefährdung durch Alkohol, Tabak, Rauschmittel und Medikamente.
34.Jhg. Nr.1/2 (1981)

Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (DHS): Presse und Informationsdienst: Zahlen zur Alkoholproblematik (2.11.1981)

Dung-Le; J:M. Khmana; H. Kalant; A.E. Leblanc: Effect of L-tryptophan on the aquisition of tolerance to ethanol-induced motor impairment and hypothermia.
Psychopharmacology(Berlin) 61/2, 125 (1979)

Dokumenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen, S.147
7. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart 1975
ISBN 313 5232 01 8

Dorato,M.A.; V.D. Lynch; C.O. Ward: Effect of lysine and diethanolamine-rutin on blood levels, withdrawal reaction, and acute toxicity of ethanol in mice.
J.Pharm.Sci. 66/1, 35 (1977)

Eggstein,M.; F.H. Kreutz: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. I. Mitteilung.
Klin.Wschr. 44/5, 262 (1966)

Eggstein,M.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. II. Mitteilung.
Klin.Wschr. 44/5, 267 (1966)

Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie: Standardisierung von Methoden zur Bestimmung von Enzymaktivitäten in biologischen Flüssigkeiten.
Z.klin.Chem.klin.Biochem. 8, 658 (1970)

Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie: Experimentelle Begründung der optimierten Standardbedingungen.
Z.klin.Chem.klin.Biochem. 10, 182 (1972)

Eriksson,T.; A. Carlsson; M. Hagman; R. Jagenburg: Effect of acute ethanol on the distribution of aminoacids.
Drug and Alcohol Dependence 6/1-2, 71 (1980)

Fawcett,J.K.; J.E. Scott: A rapid and precise method for the determination of urea.
J.clin.Path. 13, 156 (1960)

Finkelstein,J.D.; J.P. Cello; W.E. Kyle: Ethanol-induced changes in methionin metabolism in rat liver.
Biochem.Biophy.Res.Comm. 61/2, 525 (1975)

Fischer,B.; R. Kattermann; R. Uhmer; S. Uhmer; R. Erhardt; E. Holm: Hypermagnesiurie bei Alkoholkonsum.
Magnesium Bulletin 2, 96 (1979)

Flink, E.B.; F.L. Stutzman; A.R. Andersson; Th. Konig; R. Fraser: Magnesium deficiency after prolonged prolonged parenteral fluid administration and after chronic alcoholism complicated by delirium tremens.
J.Lab.Clin.Med. 43, 169 (1954)

Flink,E.B.; M. Omar; St.R. Shane: Alcoholism, liver disease and magnesium
Magnesium Bulletin 1a, 209 (1981)

Folch,J.; I. Ascoli; M. Lees; J.A.Meath: Preparations of lipide extracts from brain tissue.
J.Biol.Chem. 191, 833 (1951)

Forsander,O.A.: Ethanol metabolism, p.37 in: Alkohol und Leber (Hrsg: W. Gerok; K. Sickinger; H. H. Hennekeuser)
Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1971

Forth,W.; D. Henschler; W. Rummel: Rauschmittel, S.460 in: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. (Hrsg: W. Forth; D. Henschler; W. Rummel) 2. Auflage 1977 Wissenschaftsverlag Bibliographisches Institut ISBN 3-411-01536-5

Griffiths,P.J.; J.M. Littleton: Concentrations of free amino acids in brains of mice during the ethanol withdrawal syndrome.
Br.J.Exp.Path. 58/1, 19 (1977)

Griffiths,P.J.; J.M. Littleton: Concentrations of free amino acids in brains of mice of different strains during the physical syndrome of withdrawal of alcohol.
Br.J.Exp.Path. 58/4, 391 (1977)

Grünberger,J.(Hrsg.): Psychodiagnostik des Alkoholkranken (1977)
ISBN 3-85-175-2732

Grunnet,N.; H.I.D. Thieden: The effect of ethanol concentration upon in vivo metabolic levels of rat liver.
Life Sci. 11, 983 (1972)

Hakkinen,H.M.; E. Koulonen: Effect of ethanol administartion on free proline and glutamate in the intact rat liver.
Biochem.Pharmacol. 29/10, 1435 (1980)

Hassinen,I.: Hydrogen transfer into mitochondria in the metabolism of ethanol. I.by mitochondria.
Ann.Med.Biol.Fenn. 45, 35 (1967)

Hill,S.Y.; R.B. Reyes: Effects of l-tryptophan and ethanol on sleep parameters in the rat.
Psychopharmacology(berlin) 58/3, 229 (1978)

Hoes,M.J.J.M.: The significance of serum levels of vitamine B_1 and magnesium in delirium tremens and alcoholism.
J.Clin.Psychiatry 40/11, 476 (1979)

Hohorst,H.J.: Enzymatische Bestimmung von L(+)-Milchsäure.
Biochem.Z. 328, 509 (1957)

Hohorst,H.J.; F.H. Kreutz; Th. Bücher: Über Metabolitgehalte und Metabolitkonzentrationen in der Leber der Ratte.
Biochem.Z. 332, 18 (1959)

Hjorth,M.; M. Bille: D. Smith: Serumtryptophan levels in alcoholics.
Drug and Alcohol Depend. 7, 157 (1981)

Hol,E.: Behandlung mit Aminosäuren bei hepatischer Encephalopathie.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1976
ISBN 3-437-10455-1

Howorth et al.: Evalutation of a colorimetric method of determination of plasma non-esterified fatty acids.
Clin.Chim.Acta 14, 69 (1966)

Hutchinson und Labby in: Wissenschaftlichen Tabellen Documenta Geigy Bd: "Physikalische Chemie, Blut, Humangenetik, Stoffwechsel von Xenobiotika"
S. 91, 103 8.Auflage 1979

Iseri,O.A.; L.S. Gottlieb; C.S. Lieber: The ultrastructure of fatty liver induced by prolonged ethanol ingestion.
Am.J.Path. 48, 535 (1966)

Isselbacher,K.J.: relation between ethanol and liver metabolism: introduction in: Alkohol und Leber (Hrsg.: W. Gerok, K. Sickinger, H.H. Hennekeuser), p.33
Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1971
ISBN 3-7945-0251-5

Isselbacher,K.J.; E.A. Carter; S. Lui: Pathogenesis of acute alcohol-induced fatty liver in animals, p.189 in: Alkohol und Leber (Hrsg: W. Gerok; K. Sickinger; H.H. Hennekeuser)
Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1971
ISBN 3-7945-0251-5

Jarlstedt,J.: Alkohol and brain synthesis
Adv.Exp.Med.Biol. 85A, 155 (1977)

Jellinek,E.M.: The disease concept of alcoholism
Hillhouse Press, New York 1960

Jones,D.P. E.S. Perman; C.S. Lieber: Free fatty acis turnover and triglyceride metabolism after ethanol ingestion in man.
J.Lab.Clin.Med. 66, 804 (1965)

Jorgenson,O.S. R. Hemmingsen; P.Kramp; O.J. Rafaelsen: Blood brain barrier selectivity and synpatic turnover during delirium tremens and related clinical states.
Acta Psychiatr.Scand. 61/4, 356 (1980)

Josephson,B.; P. Fürst; O. Jämmark: Age variations in the concentrations of non-protein-nitrogen, creatinine and urea in blood of infants and children. Acta paed.(Uppsala) 51 Suppl.135, 111 (1962)

Jouvet,M.: Biogenic amines and the states of sleep. Science 163, 32 (1969)

Jouvet,M.: The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking-cycle. Ergebn.Physiol. 64, 166 (1972)

Kanig,K.: Einführung in die allgemeine und klinische Neurochemie. Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1973 ISBN 3-437-10455-1

Kaplan,J.H.; Pitot,H.: Regulation of intermediary aminoacid metabolism in animal tissues in: Mammalian Protein Metabolism Vol.4 (Ed: H.N. Munro),p.387

Keup,W.: Das Abhängigkeitspotential des Clomethiazol (Distraneurin®) Dtsch.Ärztebl. 74/20, 1902 (1977)

Keup,W.: Zahlen zur Gefährdung durch Drogen und Medikamente. Deutsche Hautostelle gegen die Suchtgefahren 34.Jhg., 13 (1981)

Klatskin,G.: The effect of ethylacohol on nitroexcretion in the rat. Yale J.Biol.Med. 34, 100 (1961)

Knedel,M.; R. Böttger: Eine kinetische Methode zur Bestimmung der Aktivität der Pseudocholinesterase. Klin.Wschr. 45/6, 325 (1967)

Kramp,P.; R. Hemmingsen; O.J. Rafaelsen: Magnesium concentrations in blood and cerebrospinal fluid during delirium tremens. Psychiatr.Res. 1/2, 161 (1979)

Kremer,G.J.: Möglichkeiten zur quantitaiven Erfassung des Leberverfettungsgrades. In: Alkohol und Leber (Hrsg: W. Gerok, K. Sickinger, H.H. Hennekeuser), p.625 Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1971 ISBN 3-7945-0251-5

Leinert,J.; D.P. Becker; D. Hötzel: Veränderungen der Magnesiumgehalte im Serum, Erythrozyten und Harn nach Alkoholbelastung. Magnesium Bulletin 3, 42 (1981)

Leloir,L.F.; J.M. Munoz: XVL. Ethylalcohol metabolism on animal tissues. Biochem J. 32, 299

Liappis,N.: Geschlechtsspezifische Unterschiede der freien Aminosäuren im Serum von Erwachsenen. Z.klin.Chem.klin.Biochem. 10, 132 (1972)

Lieber,C.S.; R. Schmid: The effect of ethanol in fatty acid metabolism; stimulation on hepatic fatty acid synthesis in vitro.
J.clin.Invest. 40, 394 (1961)

Lieber,C.S.; L.M. DeCarli: Ethanol oxidation by hepatic microsomes: adaptive increase after ethanol feeding.
Science 162, 917 (1968)

Lieber,C.S.; E. Rubin: Alcoholic fatty liver in man on a high protein and low fat diet.
Amer.J.Med. 44, 200 (1968)

Lieber,C.S.: Interference of ethanol in hepatic cellular metabolism.
Ann.New Acad.Science 25, 24 (1975)

Lieber,C.S.: Alcohol, liver injury and protein metabolism.
Gastroenterology 79/2, 373 (1980)

Lieber,C.S.: Alcohol, liver injury and protein metabolism.
Pharmacol.Biochem.Behav. 13 Supll.1, 17 (1981)

Liljequist,S.; S. Ahlenius; J. Engel: The effect of chronic ethanol teratment on behavior and central monoamines in the rat.
Naunyn-Schmied.Arch.Pharamacol. 300/3, 205 (1977)

Lopes-Virella,M.F.; P. Stone; E. Shelton; J.A. Colwell: Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods.
Clin.Chem. 23, 822 (1977)

Lowry,O.H.; N.J. Rosenrough; A.L. Farr; J.R. Randall: Protein measurement with the folin-phenol reagent.
J.Biol.Chem. 193, 265 (1951)

Lundquist,F.; N. Tygstrup; N. Winkler; K. Mellengaard; P. Munck-Petersen: Ethanol metabolism and production of free actate in human liver.
J.clin.Invest. 41, 955 (1962)

Lundsgaard,E.: Alcoholoxidation as a function of liver.
C.R.Lab., Carlsberg Ser.Chem. 22, 333 (1938)

Mallov,S.; J. Bloch: Effect of chronic ethanol intoxication on liver lipid content of rats.
Proc.Soc.Exp.Biol.(N.Y.) 88, 246 (1955)

Mallov,S.: Effect of ethanol intoxication on plasma free fatty acids in the rat.
Quart.J.Stud.Alcohol 22, 250 (1961)

Mann,C.K.; J.H. Yoe: Spectrophotometric Determination of Magnesium with Sodium 1-Azo-2-hydroxy-3-(2,4-dimethylcarboxanilido)-naphtalene-1'-(2-hydroxy-benzene-5-sulfonate)
Anal.Chem. 28, 202 (1956)

Morland,J.: Incorporation of labelled amino acids into liver protein after acute ethanol administration.
Biochem.Pharmacol. 25/2, 220 (1976)

Munro,H.N.: Free amino acid pools and their role in regulation. In: Mammalian Protein Metabolism (Ed: H.N. Munro) Vol.4 (1970)
London Academic Press

Nai-Shin Chu,I.: Alcohol withdrawal: alterations in amino acids in the brain.
Neurology 29, 577 (1979)

Nikkilä, E.A.; K. Ojala: Role of hepatic l-α-glycerophosphate and triglyceride synthesis in production on fatty liver by ethanol.
Proc.Soc.Exp.Biol.(N.Y.) 113, 814 (1963)

Noble,E.P.; S. Tewari: Ethanol and brain ribososmes.
Fed.Proc. 34/31, 1942 (1975)

Orme-Johnson,W.H.; D.M. Ziegler: Alcohol mixed function oxidase activity of mammalian microsomes.
New Engl.J.Med. 263, 1169 (1960)

Oratz,M.; M.A. Rothschild; S.S. Schreiber: Study of albumin synthesis in relation to urea synthesis.
Gastroenterology 65/4, 647 (1973)

Oratz,M.; M.A. Rothschild; S.S. Schreiber: Alcohol, amino acids and albumin synthesis III. Effects of ethanol, acetaldehyd and 4-methylpyrazole.
Gastroenterology 74/4, 672 (1978)

Perin,A.; A. Sessa; M.A. Desiderio: Effects of amino acids on protein synthesis inhibition due to ethanol in isolated hepatocytes of rat.
Alcoholism Clin.Exp.Res. 4/2 (No.102) (1980)

Persjin,J.P.; W. van der Silk: A new method for the determination of -glutamyl-transferase in serum.
J.Clin.Chem.Biochem. Vol.14, 421 (1976)

Petrides,P.E.; G. Löffler: Wasser-und Elektrolythaushalt; Spurenelemente und Vitamine. Kap.16, 517 in: Physiologische Chemie (Hrsg: Harper, Löffler, Petrides, Weiss)
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1975
ISBN 3-540-07490-2

Petrides,P.E.: Stoffwechsel der Aminosäuren. Kap.12, 378 in: Physiologische Chemie.(Hrsg: Harper; Löffler, Petrides, Weiss) Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1975 ISBN 3-540-07490-2

Pohorecky,L.A.; L.S. Jaffe; H.A. Berkeley: Effects of ethanol on serotonergic neurons in the rat brains.
Res.Comm.Chem.Path.Pharacol. 8/1,1 (1974)

Popper,H.; E. Mandel; H. Mayer: Zur Kreatininbestimmung im Blute.
Biochem.Z. 291, 354 (1937)

Remmer,H.: Die Wirkungen des Alkohols.
Dtsch.Ärztebl. 78, 2429 (1981)

Renis,M.; A. Giovine; A. Bertolino: Protein synthesis in mitochondrial and microsomal fractions from rat brain and liver after acute or chronic ethanol administration.
Life Sci. 16/9, 1447 (1975)

Reynolds,E.S.: The use of lead citrate at high ph as an electron opaque stain in electron microscopy
J.cell.Biol. 17, 208 (1963)

Rodrigo,C.; C. Antezana; E. Baranoa: Fat and nitrogen balance in rats with alcohol-induced fatty liver.
J.Nutr. 101, 1307 (1971)

Röschlau,P.; E. Bernt; W. gruber:
Ann.Clin.Biochem. 6, 24 (1969)

Röschlau,P. et al:
Z.klin.Chem.klin.Biochem. 12, 403 (1974)

Roodyn,D.B.; J. Suttie; T.S. Work: Protein synthesis in mitochondria. 2. Rate of incorporation in vitro of radioactive amino acids into soluble proteins in the mitochondrial fraction, including catalase, malic dehydrogenase and cytochrome.
Biochem.J. 83, 29 (1962)

Rothschild,M.A.; M. Oratz; S.S. Schreiber: Effect of tryptophan on the hepatotoxic effects of alcohol and carbon tetrachloride.
Trans.Assoc.Am.Physicians 84, 313 (1971)

Rubin,E.; D.S. Beattie; C.S. Lieber: Effects of ethanol on the biogenesis of mitochondrial membranes and associated mitochondrial functions.
Lab.Invest. 23, 620 (1970)

Rubin,E.; P. Bacchin; H. Gang; C.S. Lieber: Induction and inhibition of hepatic mitochondrial enzymes by ethanol.
Lab.Invest. 22, 569 (1970)

Sachs,L.: Statistische Auswertungsmethoden, S.410
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1972

Schapiro,R.H.; R.L. Scheig; G.D. Drummey; J.H. Mendelson; K.J. Isselbacher: Effects of prolonged ingestion on the transport and metabolism of lipids in man.
New Engl.J.Med. 272, 610 (1965)

Schmid,M.: Leber. In: W. Siegenthaler: Klinische Pathophysiologie 3. Auflage; S.793
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976
ISBN 3-13-449603-8

Schmidt,F.H.: Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander.
Klin.Wschr. 39, 1244 (1961)

Schönhöfer,P.S.; K. Stock: Therapeutischet Einsatz von Psychopharmaka, S.225 In: Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie (Hrsg: G. Füllgraf und D. Palm) 3. Auflage
Gustav Fischer Verlag Stuttgart-New York 1979
ISBN 3-437-00294-5

Schulte,W.; R. Tölle: Psychiatrie 5. Auflage
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1976
ISBN 3-13-449603-8

Seelig,H.P.; H. Wüst: Die Kreatininbestimmung mit der Jaffé-Reaktion.
Ärztl.Lab. 15, 34 (1969)

Seyfeddinipur,N.: Prognosis of alcohol delirium
Dtsch.Med.Wschr. 104, 1195 (1979)

Shaw,S.; C.S. Lieber: Plasma amino acid abnormalities in the alcoholic. Respective role of alcohol, nutrition and liver injury.
Gastroentreology 74/4, 677 (1978)

Shaw,S.: Alcohol-induced changes of amino acid metabolism.
Leber, Magen, Darm 8/5, 265 (1978)

Shulsinger,O.; P. Forni; B:B. Clyman: Magnesiumsulfate in the treatment of alcohol withdrawal: a comparison with diazepam. In: Frank A. Sexas (Ed.): Currents in alcoholism.
Vo.1, 319 New York 1977

Smith,M.E.; Newman, H.W.: The rate of ethanol metabolism in fed and fasting animals.
J.Biol.Chem. 234, 1544 (1959)

Snapper,I.: Geographical aspects of alcohol-induced liver injury. In: Alkohol und Leber (Hrsg: W. Gerok, K. Sickinger; H.H. Hennekeuser), p.448
Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1971
ISBN 3-7945-0251-5

Sperry,W.: Lipide Analyses. In Glick,D.: Methods of biochemical analyses. Vol.2, p.38
Interscience Publishers New York-London 1955

Statistische Jahrbuch 1977 der Bundesrepublik Deutschland.

Stendig-Lindberg,G.: N. Rudy: Stepwise regression analyses of an intensive 1-year study of delirium tremens.
Acta Psychiatr.Scand. 62/4, 273 (1980)

Suter,C.; O. Klingman: Neurologic manifestations of magnesium depletion states.
Neurology(Minneapolis) 5, 691 (1955)

Szasz,G.; J.P. Persjin; G. Weinmann; F. Stähler; A.W. Wahlefeld: New substrates for measuring -glutamyl-transpeptidase activity.
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 12/5, 34 (1974)

Tabakoff,B.; R.F. Ritzmann; W.O. Boggan: Inhibition of the transport of 5-hydroxyindolacetic acid from brain by ethanol.
J.Neurochem. 24/5, 1043 (1975)

Takahashi,S.; N. Tani; H. Yamane: Monoaminooxidase activity in blood platelets in alcoholism.
Folia Psychiatr.Neurol.Jap. 30/4, 455 (1976)

Thieden,H.I.D.; N. Grunnet; S.E. Damgaard; L. Sestoft: Effect of fructose and glycerinaldehyd on ethanol metabolism in human liver and in rat liver.
Eur.J.Biochem. 30,250 (1972)

Treml,V.G.: J.Stud.Alcohol 36, 285 (1975) in: Remmer,H.: Die Wirkungen des Alkohols
Dtsch.Ärztebl. 51, 2429 (1981)

Ulbricht,B.: Über die klinische Anwendung von Piracetam bei chronischen Alkoholismus und dessen Komplikationen Prädelir und Delir.
Med.Welt 27, 1912 (1976)

Vallee,B.L.: Metal and enzymes interactions: correlation of composition function and structure.
In: The enzymes (Eds: P.D. Boyer; H. Lardy; K. Myrbach) Vol.3, p.225
Academic Press (N.Y.) 1960

Videla,L.; Y. Israel: Factors that modify the metabolism of ethanol in rat liver and adaptive changes produced by its chronic administration.
Biochem.J. 118, 275 (1970)

Vexler,Y.A.I.; K.M. Magomedova; V.M. Lugovetz: Characteristics of metabolic response of central nervous system on the stress in acute alcohol intoxication.
Vorpr.Med.Khim. 24/2, 180 (1978)

Wahlefeld,W.W.: In: H.U. Bergmeyer: Methoden der enzymatischen Analyse, S.1878 3. Auflage
Bd.II; Verlag Chemie Weinheim 1974

Watson,D.: A simple method for the determination of serum cholesterol.
Clin.Chim.Acta 5, 637 (1960)

Weber,F.: Course and correlation of nitrogen balance with abnormal plasma amino acid levels in alcoholic patients.
Gastroenterology 76/511, 1301 (1979)

Weichselbaum,T.E.: Amer.J.Path. 16, 40 (1946)

Westerfeld,W.W.; E. Stotz; R.L. Berg: The role of pyruvate in the metabolism of ethylalcohol
J.Biol.Chem. 144, 657 (1942)

WHO-Definition des Alkoholismus. In: J. Grünberger (Hrsg.): Psychodiagnostik des Alkoholkranken
S.16 (1977)
Verlag Wilhelm Maudrich Wien-München-Bern
ISBN 385-175-273-2

WHO-Typologie des Alkoholikers. In: J. Grünberger (Hrsg.): Psychodiagnostik des Alkoholkranken.
S.16 (1977)
Verlag Wilhelm Maudrich Wien-München-Bern
ISBN 3-85-175-273-2

Widmark,E.M.P.: Über die Einwirkung von Aminosäuren auf den Alkoholgehalt des Blutes.
Biochem.Z. 265, 237 (1935)

Withfield,C.L.; G. Thomson; A. Lamb et al.: Detoxification of 1.024 alcoholic patients without psychoactive drugs.
J.Am.Med.Assoc. 239/14, 1409 (1978)

Wurtman,R.J.; C.M. Rose; Ch. Chou; F.F. Larin: Daily rhythms in the concentrations of various amino acids in human plasma.
New Engl.J.Med. 279, 171 (1968)

Wurtman,R.J.: Diurnal rhythms in mammalian protein metabolism. In: Mammalian Protein Metabolism
(Ed: H.N. Munro) Vol.4, p.455
London Academic Press 1970

Lebenslauf

27.2.1957	geboren in Simmern/Hunsrück als Sohn des Dr. med. Werner Straube und der Sekretärin Anna-Maria Straube, geborene Pfister
seit 1.11.1957	wohnhaft in Hofheim/Ts.
1.4.1964	Einschulung in die Pestalozzi-Schule in Hofheim/Ts.
1967	Besuch des Main-Taunus-Gymnasiums Hofheim/Ts.
1974 - 1976	Mitglied des Malteser Hilfsdienstes; Ausbildung zum Rettungssanitäter und Pflegehelfer
1974 - 1976	Anfertigung einer Facharbeit im Leistungsfach Biologie in der Sparte Tiersoziologie und Verhaltensphysiologie
Jan. 1976	Musterung zum Wehrdienst
Feb. 1976	Anerkennung als Kriegsdienstverweigerer
25.2.1976	Teilnahme am Regionalwettbewerb Hessen-Süd "Jugend forscht"; Erlangung des Regionalsieges mit der Arbeit "Beobachtungen am Schmetterlingsbuntbarsch"
17.3.1976	Teilnahme am Landeswettbewerb Hessen "Jugend forscht"; Erlangung des Landessieges im Fachbereich Biologie mit der Arbeit : "Verhaltensphysiologische Überlegungen zum Seitz'schen Reizsummenphänomen"
26.5.1976	Abitur am Main-Taunus-Gymnasium Hofheim/Ts.
Juni 1976	Teilnahme am Bundeswettbewerb "Jugend forscht" in München

Juli 1976	Auszeichnung für besondere Leitung durch den Hessischen Ministerpräsidenten Albert Osswald auf dem Hessentag in Bensheim/ Bergstraße
seit Nov. 1976	Aktives Mitglied im Rettungsdienst des Malteser Hilfsdienstes Bezirk Main-Taunus.
Wintersemester 1976/77	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main
25.8.1978	Ärztliche Vorprüfung
ab 1.8.1979	Mitglied des Deutschen Roten Kreuzes Kreis Main-Taunus; aktives Mitglied im Rettungsdienst.
14.9.1979	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1.10.1979	Beginn der Dissertation am Gustav-Embden-Zentrum der Biochemie der Universitätsklinik Ffm.; Thema: "Zur Frage einer Wechselwirkung zwischen Äthanol und essentiellen Aminosäuren, insbesondere Tryptophan, sowie ein Beitrag zur Pathopyhsiologie und Therapie des Alkoholentzugsdelirs" (Doktorvater: Prof.Dr.med. H. Förster)
1976 - 1981	Anfertigung der Arbeit: "Analyse der Intoxikationsnotfälle im westlichen Main-Taunus-Kreis" (In Vorbereitung zur Publikation)
1980/1981	Anfertigung der Arbeit: "Spektrum eines 104 Jä hrigen Lithogeronten" (Publiziert in: Nota bene medici 12/9, 711 (1982)).
28.8.1981	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

19.10.81 - 19.9.1982	Ableistung des Praktischen Jahres im St.Josefs-Hospital/Wiesbaden
ab 6.5.1982	10-Jährige Dienstverpflichtung im Katastrophenschutz des Deutschen Roten Kreuzes im Main-Taunus Kreis.
5.10.1982	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung - schriftlicher Teil
13.10.1982	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung - mündliche Prüfung

Hofheim/Ts.,den 27.10.1982 Richard Straube

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

"Zur Frage einer Wechselwirkung zwischen Äthanol und essentiellen Aminosäuren, insbesondere Tryptophan, sowie ein Beitrag zur Pathopyhsiologie und Therapie des Alkoholentzugsdelirs"

im Gustav Embden Zentrum der Biologischen Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. H. Förster mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. K. Hübner (Senckenberg Institut für Pathologische Anatomie) und Herrn Chefarzt Dr. med. W. Straube (Innere Abteilung des Kreiskrankenhauses Hofheim/Ts.) ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.
Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Hofheim/Ts., den 27.10.1982

Richard Straube

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353